

Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur.

Von

N. W. Timoféeff-Ressovsky, K. G. Zimmer und M. Delbrück. (1935-1936)
(+ 2.3.21)

Vorgelegt von A. KÜHN in der Sitzung am 12. April 1935.

Inhalt:	Seite
Vorwort	190
Erster Teil: Einige Tatsachen der Mutationsforschung.	
I. Einleitung	190
II. Analyse des Mutationsvorgangs	192
1. Spontanes Mutieren	192
2. Qualitatives Bild des strahleninduzierten Mutationsprozesses	194
3. Quantitative Analyse des Mutationsprozesses	198
4. Beziehungen der spontanen Mutationsrate zur Zeit und Temperatur	209
5. Raten einzelner Genmutationen	211
III. Schlußbemerkungen	215
1. Zusammenfassung der wichtigsten Versuchsergebnisse	215
2. Fragestellung zur Theorie der Genmutation und der Genstruktur	217
Zweiter Teil: Die Treffertheorie und ihre Beziehung zur Mutationsauslösung.	
1. Einleitung	217
2. Definition des Treffers	218
3. Der Treffer im Mutationsvorgang	219
4. Schlußbemerkungen	222
Dritter Teil: Atomphysikalisches Modell der Mutation.	
1. Einleitung	223
2. Mutationsmodell	226
3. Prüfung der Modellvorstellung	230
4. Schlußbemerkungen	234
Vierter Teil: Theorie der Genmutation und der Genstruktur.	
1. Diskussion über den Genmutationsvorgang	234
2. Theorie der Genstruktur	237
3. Konsequenzen	238
Schriftenverzeichnis	241

VORWORT.

In der nachfolgenden Arbeit wird versucht, auf Grund der experimentellen Untersuchungen des Mutationsprozesses von *Drosophila* und einer physikalischen Analyse der Versuchsergebnisse, eine allgemeine Vorstellung über die Natur des Gens und der Mutation zu bilden. Gegenüber den bisherigen Hypothesen über die Natur des Gens und der Genmutation, glauben wir insofern einen Schritt vorwärts getan zu haben, als unsere Vorstellungen nur auf dem Versuchsmaterial der Mutationsforschung aufgebaut sind, also auf einem Forschungsgebiet, das Ereignisse, die unmittelbar die Gene selbst betreffen, umfaßt. Es werden dabei vor allem methodisch anfechtbare Rückschlüsse aus Nachbargebieten, wie Phänogenetik und Entwicklungsphysiologie, auf das Problem der Struktur und Mutation der Gene vermieden.

Wir hoffen so zu einer experimentell fundierten und in ihren Einzelteilen und den sich aus ihr ergebenden Konsequenzen experimentell prüfaren Theorie des Mutationsvorganges und der Genstruktur zu gelangen. Wir sind selbstverständlich weit davon entfernt unsere Vorstellungen für endgültig zu halten; vielmehr sehen wir ihren Wert darin, daß sie frühere Ansätze durch Heranziehung physikalischer Begriffe ausbauen.

Die Arbeit stellt eine Kooperation zwischen Genetik und Physik dar. Sie ist entstanden aus Vorträgen und Diskussionen in einem kleinen privaten Kreis von Vertretern der Genetik, Biochemie, physikalischen Chemie und Physik. Besondere Belehrung über die Fragen der chemischen Reaktionskinetik verdanken wir dabei Herrn Dr. K. WOHL. Ein Teil der Versuche wurde mit Unterstützung der *Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft* im Rahmen der *Gemeinschaftsarbeiten über Erbschädigung durch Strahlenwirkungen* durchgeführt.

Erster Teil: Einige Tatsachen der Mutationsforschung.

N. W. Timoféeff-Ressovsky¹⁾.

I. EINLEITUNG.

Die ursprüngliche Fassung des Genbegriffes in der experimentellen Vererbungslehre ist eine rein formale. In Einklang mit dem Sinn der klassischen Versuche G. MENDEL'S und dem seit ihrer

Wiederentdeckung bearbeiteten riesigen Versuchsmaterial der Experimentalgenetik, kann das Gen als „Spaltungseinheit“, oder als das „Etwas“, was den nach MENDELgesetzen spaltenden Merkmalen zugrundeliegt, definiert werden. Danach können wir: 1. die Existenz der Gene aus Kreuzungsversuchen erschließen, und 2. nur diejenigen Gene erfassen, die in dem uns zur Verfügung stehenden Material in mindestens zwei verschiedenen Formen (Allelen) vorhanden sind, oder, anders gesagt, von denen Mutationen bekannt sind. Somit ist das Gen begrifflich einerseits an die mendelnden Merkmale, andererseits an die Mutation gebunden.

Die ersten Versuche, eine konkretere Vorstellung von dem zu bilden, was Gene und Mutationen sind, knüpften an die Betrachtung der normalen und mutanten Erbmerkmale an. So wurde die bekannte „Presence-Absence“-Hypothese von W. BATESON gebildet, nach der dominante (meist „normale“) Allele ein stoffliches „Etwas“ darstellen, was bei den rezessiven Mutationen verloren geht. BATESON ging dabei von der Ansicht aus (die zum Teil auch den Tatsachen entspricht), daß man die Merkmale der rezessiven Mutationen oft als das Fehlen gewisser Eigenschaften der normalen Allele darstellen kann. Auf gleicher Bahn (Rückschlüsse von den Erscheinungen der Genmanifestierung auf die Natur des Gens und der Genmutation) bewegen sich auch manche modernere Theorien des Gens, unter denen man sowohl extrem-„morphologische“ (SEREBROVSKY 1929) als auch „physiologische“ Fassungen (GOLDSCHMIDT 1928) unterscheiden kann.

Die seit den letzten Vorkriegsjahren sich rasch entwickelnden und heute wohl endgültig bewiesenen Theorien der Lokalisation und linearen Anordnung der Gene in den Chromosomen haben auch die Theorie des Gens wesentlich weitergebracht. Wir wissen jetzt, daß das Genom ein räumlich konstant und bestimmt angeordnetes stoffliches System ist, in dem die einzelnen Elementarteile, die Gene, ganz bestimmte Plätze einnehmen.

Mit dem Anwachsen des verschiedenartigen genetischen Tatsachenmaterials wird immer mehr klar, daß man aus der Betrachtung der Genmanifestierung nur wenig und Unsicheres über die Natur des Gens und der Genmutation erfahren kann. Denn: 1. wissen wir noch fast garnichts über die Genwirkungen, 2. das, was wir wissen, bezieht sich nicht auf isolierte Wirkungen einzelner Gene, sondern auf durch einzelne Genmutationen modifizierte Gesamtentwicklungssysteme, in denen wir als letzte Einheiten nicht die Gene, sondern ganze Zellen mit ihren Funktionen unterscheiden können, und 3. ist das „Projizieren der Phänomene der

1) Genetische Abt. des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Hirnforschung, Berlin-Buch.

Genmanifestierung in das Gen“ logisch unzulässig, denn, nach allem was wir wissen, müssen Bau und Entwicklung der Individuen, in denen sich die Genwirkungen abspielen, wohlgrundsätzlich verschieden sein vom Bau und der Variation der einzelnen Gene. Dagegen wachsen in letzter Zeit unsere Kenntnisse über den Mutationsprozeß als solchen rasch an, so daß wir ihn heute, wenigstens bei einigen genetisch gut untersuchten Objekten quantitativ erfassen und analysieren können. Und auf diesem Wege können wir, worauf schon vor Jahren von der MORGAN-Schule und vor allem von H. J. MULLER (1920, 1922, 1923, 1927, 1929a) hingewiesen wurde, am ehesten hoffen Näheres und Exakteres über die Natur des Gens und der Genmutation zu erfahren.

II. ANALYSE DES MUTATIONSVORGANGES.

In diesem Kapitel werden die wichtigsten Tatsachen der Mutationsforschung gebracht, vor allem die Ergebnisse der Mutationsauslösungsversuche, auf denen die Theorie der Genmutation und der Genstruktur aufgebaut werden kann. Es wird hier fast ausschließlich das *Drosophila*-Material berücksichtigt, da 1. *Drosophila* unser Versuchsobjekt ist, und 2. *Drosophila* für eine exakte und quantitative Mutationsforschung das günstigste Objekt darstellt.

1. Spontanes Mutieren.

In dem sehr großen Fliegenmaterial, das im Laufe der 25 Jahre *Drosophila*-forschung von Genetikern untersucht wurde, konnte das spontane Auftreten vieler Mutationen beobachtet werden. So zeigt uns schon das spontane Mutieren von *Drosophila* eine Reihe von allgemeineren Eigenschaften des Mutationsprozesses.

Es hat sich vor allem gezeigt, daß unter den erblichen Variationen grundsätzlich verschiedene Typen vorkommen können. Ohne, daß wir hier näher auf diese Frage eingehen, kann folgende Klassifikation der erblichen Variationen gegeben werden:

A. Plasmatische Erbänderungen.

1. Änderungen einiger Organellen des Cytoplasmas (z. B. Chloroplastenvererbung, CORRENS).
2. Anpassungen des Cytoplasmas an einen neuen Genotyp (z. B. Plasmaakkommodation bei einigen Arthastarden, MICHAELIS).
3. Dauermodifikationen (JOLLOS).

B. Genotypische Erbänderungen (Mutationen).

1. Genmutationen (Mutationen sensu strictu).
2. Chromosomenmutationen:
 - a. Brüche und Fragmentationen.
 - b. Ausfälle von Chromosomenstücken (Deficiency und Deletion).
 - c. Inversionen.

- d. Duplikationen und einfache Translokationen.
 - e. Gegenseitige Translokationen.
 - f. Chromosomenverschmelzungen.
3. Karyomutationen:
- a. Heteroploidien.
 - b. Polyploidien.

C. Kombinationen.

Auf Abb. 1 sind die wichtigsten Typen der genotypischen Erbänderungen schematisch dargestellt.

Weiterhin sollen uns nur die Genmutationen interessieren. Über Letztere erhalten wir aus dem spontanen Mutationsprozeß auch schon einige Angaben. Es hat sich gezeigt, daß Genmutationen immer heterozygot auftreten, d. h., daß nur eins von den zwei im diploiden Organismus vorhandenen Allelen im Moment der Mutationsentstehung sich verändert. Weiterhin zeigte es sich, daß durch Mutationen dominante und rezessive Eigenschaften, verschiedenste morphologische Merkmale und physiologische Eigenschaften, sehr

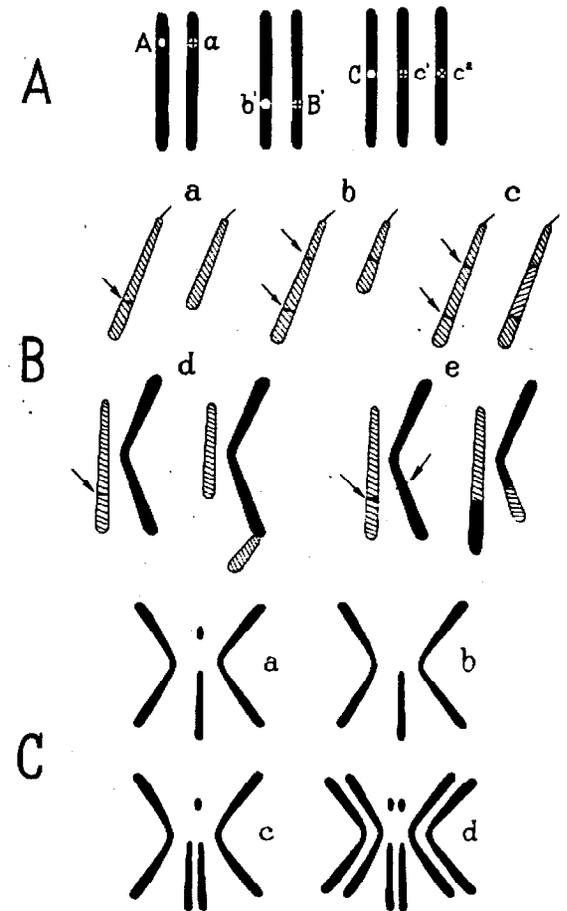


Abb. 1. Verschiedene Typen von Mutationen. A. Genmutationen: das dominante „normale“ (oder Ausgangs-) Allel A mutiert zu a; das rezessive Allel b' mutiert zu B'; das dominante Allel C ergibt durch Mutation c' oder c'' (multiple Allele). B. Chromosomenmutationen: a. Wegfall eines Chromosomenstücks; b. Deletion; c. Inversion; d. einfache Translokation; e. gegenseitige Translokation. C. Genommutationen: a. normaler haploider Chromosomensatz; b. —c. Heteroploidie (b. — Haplosomie, c. — Trisomie); d. Polyploidie.

starke und ganz schwache Abweichungen von der Norm oder dem Ausgangszustand entstehen können; in Bezug auf den biologischen Wert, die Vitalität, der mutanten Formen, haben wir alle Übergänge von (allerdings relativ seltenen) Mutationen mit erhöhter Vitalität, bis zu solchen mit stark herabgesetzter, und sogar bis zu den (besonders häufigen) Letalfaktoren, die homozygot-lebensunfähig sind. Durch wiederholtes Mutieren bilden viele Gene multiple Allelenreihen; es können aber auch wiederholt genau die gleichen Mutationen auftreten, und die Zahl der Glieder einer multiplen Allelenreihe ist beschränkt. Verschiedene Gene zeigen verschiedene Mutationsraten. Schließlich werden gelegentlich auch Rückmutationen beobachtet, woraus geschlossen werden muß, daß wenigstens ein Teil der Mutationsschritte reversibel ist.

Somit zeigt uns schon der spontane Mutationsprozeß von *Drosophila* ein vielseitiges und volles qualitatives Bild des Mutierens. Analytisch ist aber daraus nicht besonders viel zu entnehmen, und dies aus zwei Gründen: 1. da die spontanen Mutationsraten so gering sind, daß eine exakte, quantitative Analyse meistens praktisch undurchführbar ist, und 2. da wir die auslösenden Ursachen des spontanen Mutierens nicht kennen, für eine fruchtbare Analyse aber die Kenntnis nicht nur der Reaktion, sondern auch des auslösenden Reizes notwendig ist. Danach müssen wir uns viel mehr von den Ergebnissen der experimentellen Mutationsauslösung versprechen. Besondere Vorzüge bietet dabei die Strahlen-genetik: erstens, da die Röntgen- und Radiumbestrahlung den stärksten, und dabei sicher reproduzierbaren Effekt auf die Mutationsrate ausübt; zweitens, da die Bestrahlung leicht und genau dosierbar ist; und drittens, was besonders wichtig ist, weil, im Gegensatz zu vielen anderen Reizen (z. B. Temperatur oder Chemikalien), die wir zwar auch genau dosieren können, von denen wir aber meistens gar nicht wissen, auf welchen Umwegen und in welcher Form sie bis zu den Genen durchdringen können, die kurzweilige Strahlung in wohldefinierter Form bis zu den Genen sicher durchdringt, und eine experimentelle, biophysikalische Analyse ihrer unmittelbaren Wirkungsweise gestattet.

2. Qualitatives Bild des strahleninduzierten Mutationsprozesses.

Seit den ersten erfolgreichen strahlen-genetischen *Drosophila*-Versuchen von H. J. MULLER (1927b, 1928b, c), wurde in den letzten Jahren ein sehr umfangreiches strahlen-genetisches *Drosophila*-Material bearbeitet, so daß wir heute schon über ein vielseitiges und volles

Gesamtbild des strahleninduzierten Mutationsprozesses verfügen. Neben der allgemeinen Gunst des Objektes wurde die Arbeit auch dadurch gefördert, daß wir bei *Drosophila melanogaster* über eine Reihe von für die Mutationsentdeckung besonders günstigen Kreuzungsmethoden verfügen. Die zwei gebräuchlichsten, die MULLER'sche „CIB“-Kreuzungsmethode und die „attached X“-Methode von L. MORGAN, sind auf Abb. 2 schematisch dargestellt.

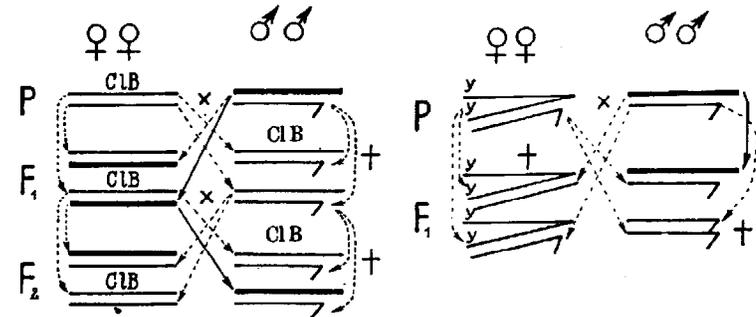


Abb. 2. Schemata der „CIB“- (links) und der „attached X“- (rechts) Kreuzungsmethoden. Die „CIB“-♀♀ enthalten in einem der X-Chromosomen einen Crossingover-sperrerr (C), einen rezessiven Letalfaktor (l) und das dominante Gen Bar (B); die Hälfte ihrer Söhne, die das CIB-Chromosom enthält, kommt nicht zur Entwicklung; in F₂ von der Kreuzung bestrahlter P-♂♂ mit CIB-♀♀ erhält die überlebende Hälfte der ♂♂ das bestrahlte X-Chromosom; die F₂-Kulturen, die ein bestrahltes X-Chromosom mit einem neuentstandenen Letalfaktor erhalten, ergeben gar keine Männchen. Die „attached-X“-♀♀ enthalten zwei aneinandergeheftete X-Chromosome (mit dem Allel yellow) und ein überzähliges Y-Chromosom; die F₁-♂♂ erhalten ihr X-Chromosom vom Vater; falls bestrahlte ♂♂ mit „attached-X“-♀♀ gekreuzt werden, so müssen alle, auch rezessive, sichtbare geschlechtsgebundene Mutationen sich bei den F₁-♂♂ zeigen. Die bestrahlten X-Chromosome sind dick gezeichnet.

Der allgemeine, qualitative Charakter des strahleninduzierten Mutationsprozesses kann folgendermaßen kurz geschildert werden.

Alle Strahlenqualitäten, von Ultraviolett bis zu den härtesten Gammastrahlen, sind im Stande, die Mutationsrate stark zu erhöhen. Weiter werden wir uns allerdings nur auf die durch Röntgen- oder Gammabestrahlungen gewonnenen Ergebnisse beschränken, da die strahlen-genetischen Versuche mit Ultraviolett wegen gewisser technischer Schwierigkeiten (starke Absorption im Gewebe) noch ziemlich dürftige und unsichere Ergebnisse liefern, und vor allem da schon a priori behauptet werden kann, daß die physikalische Wirkung des Ultravioletts auf die Gene von der der kurzwelligeren Strahlung im einzelnen verschieden sein muß.

Die genetische Strahlenwirkung ist insofern eine sehr allgemeine, als bei allen Objekten und in allen Geweben, bei denen und in denen die Mutationsentstehung festgestellt werden kann, durch Bestrahlung auch tatsächlich Mutationen in hohen Raten ausgelöst werden (allgemeine Darstellungen in: MULLER 1930a, 1934a; STUBBE 1934; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931b, 1934c). Es werden dabei alle Typen von Mutationen, die vorhin als aus dem spontanen Mutationsprozeß bekannt geschildert wurden und auf Abb. 1 dargestellt sind, auch in strahlengenetischen Versuchen in erhöhten Raten beobachtet. Auch alle Typen von Genmutationen werden

Tab. 1. Durch Röntgenbestrahlung (4800 r bzw. 3900 r) induzierte Rückmutationen rezessiver mutanter Allele von *Drosophila melanogaster*. Bestrahlt wurden die P-♂♂. (Aus TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1932b und JOHNSTON and WINCHESTER 1934).

Allele und ihre Loci	TIMOFÉEFF-RESSOVSKY		JOHNSTON AND WINCHESTER	
	Zahl der Gameten	Zahl der Rückmutationen	Zahl der Gameten	Zahl der Rückmutationen
X-Chromosom, 0 y	21897	0	69923	1
" 0 + sc	17676	3	101042	5
" 1,5 w	29233	2	—	—
" 1,5 w ^e	23472	2	—	—
" 1,5 w ^a	—	—	69302	0
" 5,5 ec	17676	0	57323	0
" 14 cv	16460	2	—	—
" 20 ct	12914	0	57323	1
" 33 v	29384	2	61119	1
" 36 m	—	—	39923	2
" 44 g	12914	0	57323	4
" 56 f	34811	8	130421	15
" 62 car	—	—	69302	1
III-Chromosom 0 ru	27155	0	—	—
" 26 h	27155	1	—	—
" 42 th	5681	0	—	—
" 44 st	27155	1	—	—
" 48 pP	21474	4	—	—
" 50 cu	5681	0	—	—
" 59 ss	21474	0	—	—
" 62 sr	5681	0	—	—
" 71 e ^s	27155	1	—	—
" 101 ca	5681	0	—	—
Total	390709	26 0,0066 %	713001	36 0,0051 %
Kontrolle	152352	0	700000	0

durch Bestrahlung erzeugt. So daß zwischen dem spontanen und dem strahleninduzierten Mutationsprozeß qualitativ ein Parallelismus besteht. Dieser Parallelismus geht noch weiter, indem in beiden Fällen gleiche Mutationstypen am seltensten („große“, stark von der Norm abweichende, und besonders die dominanten Mutationen; Mutationen mit erhöhter Vitalität) oder am häufigsten („kleine“ Mutationen; Mutationen mit herabgesetzter Vitalität und Letalfaktoren) vorkommen. Der für jedes Objekt typische Charakter des spontanen Mutationsprozesses bleibt auch im allgemeinen nach Bestrahlung erhalten. Wir haben also wohl keinen Grund das Vorhandensein irgend eines prinzipiellen Unterschiedes zwischen „Spontan-“ und „Strahlenmutationen“ anzunehmen.

Es konnte festgestellt werden, daß durch Bestrahlung auch Rückmutationen erzeugt werden können. Auf Tab. 1 sind diesbezügliche, umfangreiche Versuchsergebnisse angeführt; sie zeigen, daß bei verschiedenen Genen des X- und des III-Chromosoms von *Drosophila melanogaster*, zum Teil wiederholt, Rückmutationen von rezessiven mutanten Allelen zu normalen, dominanten Ausgangsallelen durch Röntgenbestrahlung induziert werden konnten. Auf Abb. 3 sind Allelenpaare angegeben, bei denen in meinen Versuchen Hin- und Rückmutationen direkt eine aus der anderen erzeugt wurden, also Fälle, in denen durch den gleichen Strahlenreiz Mutationsschritte in zwei entgegengesetzten Richtungen ausgelöst werden konnten. Innerhalb multipler Allelenreihen können verschiedene Mutationsschritte in verschiedenen Richtungen durch Bestrahlung ausgelöst werden, wie dies auf Abb. 4 für die bisher wohl am besten diesbezüglich untersuchte white-Allelenreihe von *Drosophila melanogaster* dargestellt ist. Aus den in diesem Absatz erwähnten Versuchsergebnissen geht hervor, daß die mutationsauslösende Strahlenwirkung, und der Mutationsvorgang selbst, nicht rein

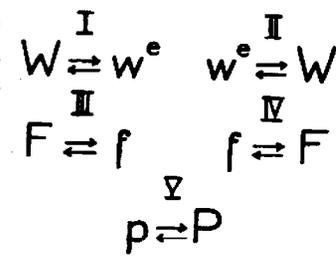


Abb. 3. Allelenpaare von *Drosophila melanogaster*, bei denen durch Röntgenbestrahlung Mutationen in entgegengesetzten Richtungen direkt eine aus der anderen erzeugt wurden. I. aus Normal wurde eosin, und aus diesem eosin durch weitere Bestrahlung wieder Normal erzeugt; II. aus einem spontan entstandenen eosin wurde Normal, und aus diesem Normal wieder eosin erzeugt; III. aus Normal wurde forked, und aus diesem forked — Normal erzeugt; IV. aus einem spontan entstandenen forked wurde Normal, und aus diesem Normal durch weitere Bestrahlung wieder forked erzeugt; V. aus Normal wurde pink, aus diesem pink die Rückmutation zu Normal, und aus diesem Normal wieder pink erzeugt.

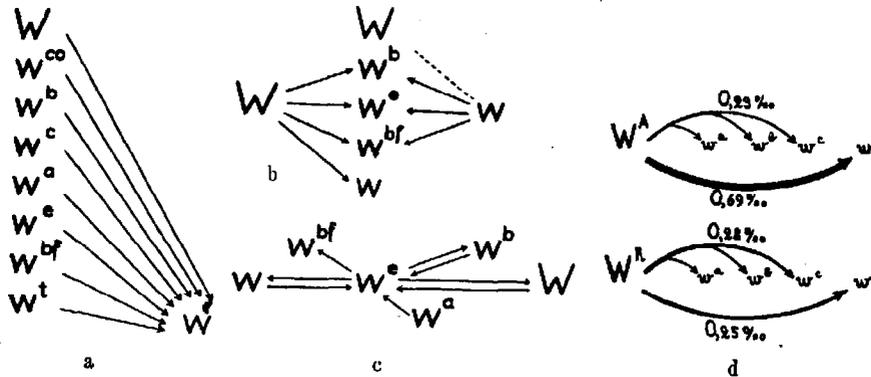


Abb. 4. Röntgeninduzierte Mutabilität der multiplen W-Allelenreihe von *Drosophila melanogaster*. a. Das Allel white konnte aus allen anderen, daraufhin geprüften Allelen erzeugt werden. b. Das Normal-Allel (W) hat Mutationen zu blood (w^b), eosin (w^e) und buff (w^{bf}) ergeben, die auch aus white (w) als Rückmutationen erzeugt wurden; Normal mutiert auch direkt zu white, der theoretischdenkbare Mutationsschritt $w \rightarrow W$ wurde aber nie beobachtet. c. Verschiedene Mutationen von und zu eosin. d. Unterschiede in der Mutabilität von zwei verschiedenen „Normal“-Allelen (W^A und W^B) der white-Serie, zu white (w) und zu intermediären Allelen (w^a , w^b , w^c).

destruktiver Art sein können, da es sich hier um reversible Veränderungen handelt.

3. Quantitative Analyse des Mutationsprozesses.

Nachdem in dem vorhergehenden Abschnitt ein allgemeines, qualitatives Bild des strahleninduzierten Mutationsprozesses gegeben wurde, wollen wir zu den Versuchen übergehen, die den Zweck haben, die genetische Strahlenwirkung zu analysieren.

Eine unbedingte Voraussetzung für die Durchführung solcher Versuche ist die Möglichkeit, über sicher feststellbare, definierte Mutationsraten zu verfügen. Wir haben bei *Drosophila melanogaster*, die die Mutabilität eines ganz bestimmten Teils des Genoms — des X-Chromosoms — leicht zu erfassen gestatten. Da aber die Mutationen, wie wir gesehen haben, sich phänotypisch auf eine sehr breite Skala, von guten alternativen Merkmalen bis zu kaum faßbaren Eigenschaften, verteilen, so muß mit einem leicht und sicher registrierbaren Ausschnitt des gesamten Mutationsprozesses gearbeitet werden. Als solchen können wir die letalen und „großen“ morphologischen Mutationen des X-Chromosoms nehmen. Man könnte allerdings a priori annehmen, daß die Mutabilität des

X-Chromosoms das durchschnittliche Gesamtmutieren der *Drosophila* falsch widerspiegeln würde; spezielle Versuche von R. BERG (1934) und von SCHAPIO und SEREBROVSKAJA (1934), als auch unsere unveröffentlichten Versuchsergebnisse zeigten aber, daß die Mutationsraten verschiedener Chromosome von *Drosophila melanogaster*, den Längen ihrer genetisch-aktiven Teile proportional sind; oder, anders gesagt, daß verschiedene längere Abschnitte des Gesamtgenoms gleiche durchschnittliche Raten von Mutationen ergeben. Somit können wir die eben charakterisierte, mit Hilfe der „ClB“-Kreuzungsmethode objektiv und exakt erfassbare Mutationsrate des X-Chromosoms als genaues Charakteristikum des Mutierens von *Drosophila melanogaster* benutzen.

a. Direkte Strahlenwirkung und Unabhängigkeit vom biologischen Material.

Man könnte annehmen, daß die Bestrahlung nicht direkt die Gene angreift, sondern auf irgendwelchen indirekten Wegen die Mutationsrate beeinflusst. Diese Annahme kann experimentell geprüft werden, indem nach den Kreuzungsschemen der Abb. 5: 1. die

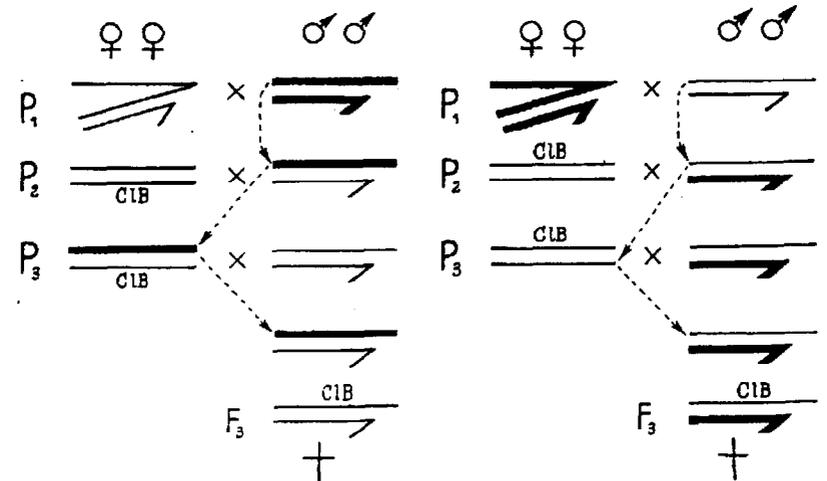


Abb. 5. Links: Schema der Kreuzungen zur Feststellung der Mutabilität früher bestrahlter, aber direkt nach Bestrahlung mutationsfreier X-Chromosome; P_1 -♂♂ wurden bestrahlt und mit „attached-X“-♀♀ gekreuzt; mutationsfreie F_1 -♂♂ wurden mit ClB-♀♀ gekreuzt; und in F_3 wird die Mutationsrate der früher bestrahlten X-Chromosome (der P_1 -♂♂) festgestellt. Rechts: Schema der Kreuzungen zur Feststellung der Mutabilität von nicht bestrahlten X-Chromosomen in bestrahlten Eiern; P_1 -„attached X“-♀♀ wurden bestrahlt und mit unbestrahlten ♂♂ gekreuzt; die F_1 -♂♂ (P_2 -♂♂) enthalten unbestrahlte X-Chromosome, die in bestrahlte Eier hineingekreuzt wurden; diese ♂♂ wurden mit ClB-♀♀ gekreuzt (P_2) und in F_3 wird die Mutationsrate der nicht bestrahlten X-Chromosome (der P_2 -♂♂), die sich im bestrahlten Eiplasma befinden, festgestellt. Die bestrahlten Chromosome sind dick gezeichnet.

Mutabilität von früher bestrahlten, aber direkt nach Bestrahlung mutationsfreien Chromosomen festgestellt wird, und 2. nicht-bestrahlte Chromosome im bestrahlten Ei auf Mutationen untersucht werden. Kreuzungen des ersten Typs wurden von MULLER (1930 a), TIMOFÉEFF-RESSOVSKY (1930 c, 1931 a) und GRÜNEBERG (1931), Kreuzungen des zweiten Typs von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY (1931 a) durchgeführt. Alle diese Versuche haben ein negatives Resultat ergeben: es konnte weder eine Nachwirkung der Bestrahlung, noch

Tab. 2. Raten der geschlechtsgebundenen Mutationen von *Drosophila melanogaster*: 1. in unbestrahlten Kontrollkulturen; 2. in vor einer Generation bestrahlten, aber direkt nach Bestrahlung mutationsfreien X-Chromosomen der Spermien (P, der Abb. 5 links); 3. in unbestrahlten, aber in bestrahlte Eizellen hineingekreuzten X-Chromosomen der Spermien (P, der Abb. 5 rechts); 4. in unmittelbar mit 3000 r Röntgenbestrahlten X-Chromosomen der Spermien. Die P-♂♂ wurden mit Cl B-♀♀ gekreuzt.

Art der Behandlung	Zahl der		Prozentsatz geschlechtsgeb. Mutationen
	Kulturen	Mutationen	
Unbestrahlte Kontrolle	3708	7	0,19 ± 0,07
Vorher bestrahlte, aber mutationsfrei gebliebene X-Chromosomen	1431	3	0,21 ± 0,12
Nichtbestrahlte X-Chromosomen in bestrahlten Eizellen	1212	2	0,16 ± 0,12
Unmittelbar bestrahlte X-Chromosomen (Dosis 3000 r)	2239	198	8,84 ± 0,59

eine Beeinflussung von nichtbestrahlten Chromosomen durch bestrahltes Plasma festgestellt werden. Die Versuchsergebnisse von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY sind auf Tab. 2 zusammengefaßt.

Es konnte gezeigt werden (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931 a), daß bei *Drosophila* die Mutationsentstehung, ebenso wie bei Pflanzen (STADLER 1930), nicht an die Chromosomen- bzw. Genteilung gebunden ist, sondern auch in vollkommen „ruhemem“ Zustand der Chromosome erfolgen kann.

Mutationen können durch Röntgen- und Radiumbestrahlung bei beiden Geschlechtern, in verschiedenen Entwicklungsstadien und in verschiedenen Geweben erzeugt werden. Die Frage, ob gleiche Bestrahlung auch überall die gleiche Mutationsrate auslöst, kann leider noch nicht exakt und eindeutig entschieden werden, da sie auf eine Reihe technischer Schwierigkeiten stößt. Die manchmal beobachteten Unterschiede in den Mutationsraten (reife und unreife Spermien, Weibchen und Männchen) werden aber, nach Ansicht der meisten Autoren, die diese Frage bearbeitet haben (MOORE 1934;

NEUHAUS 1934 a; SCHAPIRO und NEUHAUS 1933; SIDOROV 1931; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1930 d, 1931 a), durch Wirkung der Germinalselektion (oder anderer, die Feststellung der aufgetretenen Mutationen beeinflussender Umstände), und nicht durch verschiedene, physiologisch bedingte Labilität der Gene selbst verursacht.

Die Wahrscheinlichkeit, bei allen einzelnen Individuen durch Bestrahlung Mutationen zu erhalten ist gleich (SEREBROVSKY und Mitarbeiter 1928); es gibt also keine zum Mtuieren besonders praedisponierten Individuen. Ob das genotypische Milieu (oder Rasse) in dem sich ein bestimmtes Gen befindet, die strahleninduzierte Mutabilität dieses Gens beeinflussen kann, ist schwer zu entscheiden. Der einzige bisher genau untersuchte Fall (Mutabilität des normalen Allels der white-Serie) hat gezeigt, daß das genotypische Milieu die Mutabilität eines bestimmten Gens nicht beeinflußt, und daß der Unterschied, der in diesem Fall vorhanden war, dadurch sich erklärt, daß in den zwei Rassen verschiedene Allele des betr. Gens enthalten waren (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1932 a, b, 1933 b). Die Prüfung der Raten strahleninduzierter, somatischer Augenmutationen bei reinen *Drosophila simulans*-Männchen und bei hybriden *Dros. melanogaster* × *Dros. simulans*-Männchen (also im X-Chromosom von *Drosophila simulans*, einmal im reinen *simulans* — und das andere mal im Hybriden-Genotyp) ergab nur einen geringen und statistisch nicht gesicherten Unterschied (BELGOVSKY 1934). Es ist überhaupt zu bemerken, daß Unterschiede im Mutieren verwandter Arten und Rassen durch verschiedene Typen der „Maskierung“ eines Teils der Mutationen, und nicht durch Unterschiede in den eigentlichen Mutationsraten der Gene bedingt sein können (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931 b, 1934 c), und deshalb mit Vorsicht zu beurteilen sind.

b. Mutationsrate und Bestrahlungsdosis.

Schon die ersten Versuche von H. J. MULLER (1928 b, c) zeigten, daß die induzierte Mutationsrate der applizierten Dosis direkt proportional ist. Eine Reihe von Spezialversuchen, die von verschiedenen Autoren durchgeführt wurden (DEMEREK 1933; HANSON und HEYS 1929, 1932; OLIVER 1930, 1932; SCHECHTMANN 1930; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931 b, 1934 a, b, c), hatten eine genaue Feststellung der Beziehungen von Mutationsrate zur Bestrahlungsdosis zum Ziel. Alle diese Versuche haben das gleiche Resultat ergeben, daß die induzierten Mutationsraten den Bestrahlungsdosen direkt und linear proportional sind. Auf Tab. 3 sind die Ergebnisse meiner Versuche zusammengefaßt, und Abb. 6 stellt die Proportionalitäts-

Tab. 3. Proportionalität zwischen den Raten geschlechtsgebundener Mutationen und den Röntgenbestrahlungsdosierungen bei *Drosophila melanogaster*. (50 KV, 1 mm Al.)

Röntgenstrahlen-dosis in r	Zahl der Kulturen	Zahl der Mutationen	Prozent der Mutationen
Kontrolle	3058	4	0,13 ± 0,07
750 r	988	21	2,12 ± 0,46
1200 r	718	27	3,76 ± 0,71
1500 r	803	34	4,28 ± 0,71
2400 r	518	39	7,53 ± 1,16
3000 r	619	53	8,56 ± 1,12
3600 r	430	46	10,69 ± 1,49
4800 r	392	54	13,77 ± 1,74
6000 r	416	65	15,62 ± 1,78

kurven graphisch dar. Die Versuche aller ebenerwähnten Autoren umfassen einen sehr breiten Dosenbereich von ca. 350 r bis ca. 9000 r. Das Abweichen der höchsten Mutationsraten in die Minusseite von der erwarteten linearen Proportionalität erklärt sich durch Eintreten von Sättigungserscheinungen, die dadurch bedingt sind, daß bei Benutzung der „ClB“-Kreuzungsmethode das Auftreten von zwei Letalfaktoren (oder mehr) im gleichen Chromosom von den Fällen, in denen nur ein Letalfaktor aufgetreten ist, meistens nicht unterschieden wird. Deshalb muß empirisch eine bessere Übereinstimmung der Versuchsergebnisse mit der Sättigungskurve der linearen Proportionalität erwartet werden, was auch tatsächlich der Fall ist (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1934 a; ZIMMER 1934).

Da in den obenerwähnten Versuchen die Bestrahlung in r-Einheiten dosiert wurde, so kann also festgestellt werden, daß innerhalb des geprüften, breiten Dosenbereiches die induzierten Mutationsraten den Ionisationsraten der Strahlung direkt und linear proportional sind.

Schließlich kann noch erwähnt werden, daß die gleiche Gesetzmäßigkeit nicht nur für die gesamte Mutationsrate des X-Chromosoms (die zu ca. 90% aus Letalfaktoren besteht) gilt, sondern anscheinend, wie es noch nicht abgeschlossene Versuche vermuten lassen, auch bei den Raten von „sichtbaren“ geschlechtsgebundenen Mutationen und auch einigen Einzelgenen festzustellen ist.

c. Mutationsrate und Wellenlänge der Strahlung.

Erfolgreiche und exakte Mutationsauslösungsversuche wurden an *Drosophila* mit verschiedenen Strahlenqualitäten, von sehr weichen Röntgenstrahlen bis zu harten Gammastrahlen des Radiums durchgeführt (EFROIMSON 1931; HANSON and HEYS 1929; HANSON, HEYS and STANTON 1931; SCHECHTMANN 1930; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931 b, 1934 a, b, c).

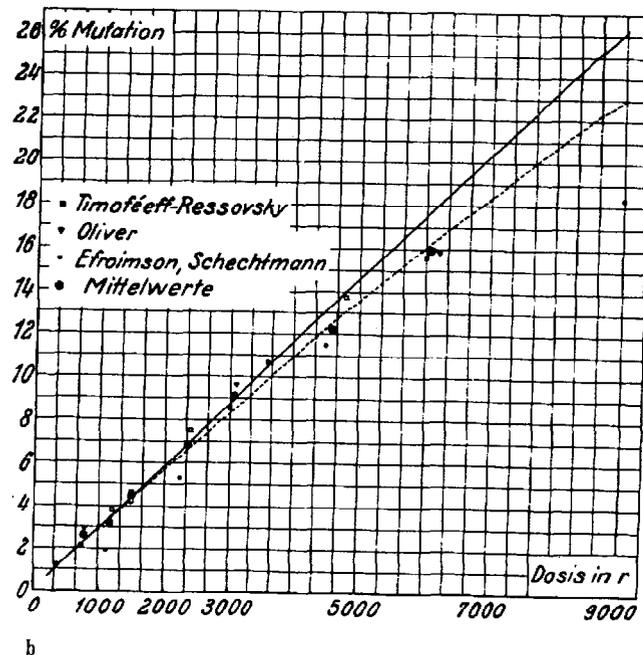
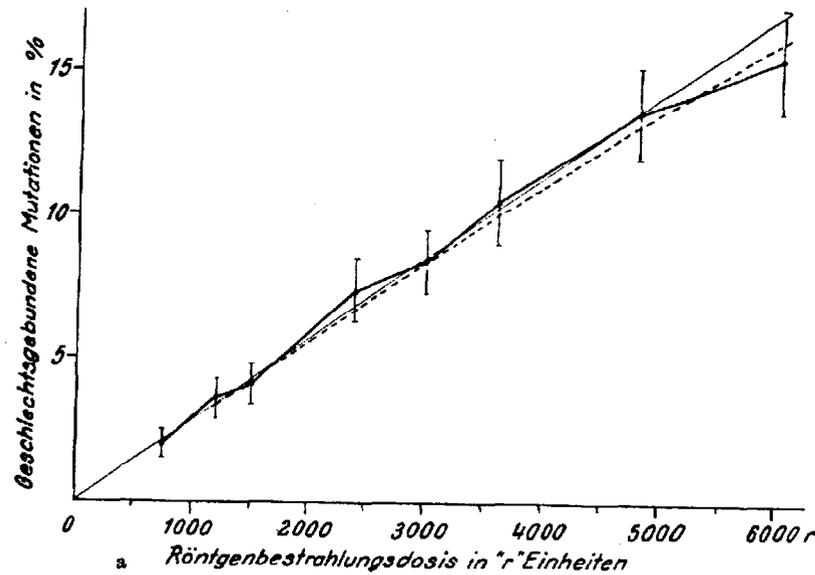


Abb. 6. Proportionalitätskurven der geschlechtsgebundenen Mutationsrate zur Röntgenbestrahlungsdosis bei *Drosophila melanogaster*. Oben: Versuche von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. Unten: Zusammenstellung der Versuche von EFRIMSON, OLIVER und TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. Die gerade ansteigende Linie entspricht der direkten linearen Proportionalität, die gestrichelte --- der entsprechenden Sättigungskurve; die vertikalen Linien der oberen Kurve geben die Fehlergrenzen der einzelnen Versuchspunkte wieder.

Versuche von HANSON, HEYS und STANTON (1931), von SCHECHTMANN (1930) und von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY (1934a) haben gezeigt, daß innerhalb des Wellenlängenbereichs der Röntgenstrahlen (von sogen. „Grenzstrahlen“ bis zu harten Röntgenstrahlen) keine Wellenlängenabhängigkeit der Mutationsrate bei *Drosophila* festzustellen ist. Dagegen ließen Angaben über Radiumdosen (in r) in den Versuchen von HANSON und HEYS (1932) vermuten, daß äquivalente Radiumdosen die Mutationsrate schwächer, als die Röntgenstrahlen beeinflussen. Da aber die Dosierung von Gammastrahlen in r bis zuletzt technisch schwierig war, so mußten diese Angaben nachkontrolliert werden. Nachprüfungen (PICKHAN 1934) haben gezeigt,

Tab. 4. Wirkung äquivalenter Dosen von: 1. weichen und harten Röntgenstrahlen und 2. ziemlich weichen Röntgen- und harten Gammastrahlen auf die Rate der geschlechtsgebundenen Mutationen von *Drosophila melanogaster*. P-♂♂ wurden bestrahlt und mit CIB-♀♀ gekreuzt.

Dosis	Strahlenqualität	Zahl der		Prozentsatz der Mutationen
		Kulturen	Mutationen	
3750 r	Röntgen, 25 KV 0,5 mm Al.	486	54	11,11 ± 1,42
3750 r	Röntgen, 160 KV 0,25 mm Kupfer + 3 mm Al.	516	53	10,27 ± 1,33
4500 r	Röntgen, 50 KV 1 mm Al.	591	72	12,19 ± 1,29
4500 r	Gammastrahlen des Ra.	508	59	11,61 ± 1,35
Unbestrahlte Kontrolle		1827	2	0,11 ± 0,10

daß genau in r gemessene, äquivalente Dosen von Röntgen- und Gammastrahlen gleiche Mutationsraten auslösen. Auf Tab. 4 sind die Versuche von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY mit verschiedenen Röntgenstrahlen und Versuche von A. PICKHAN mit Röntgen- und Gammastrahlen angeführt. Es hat sich also gezeigt, daß gleiche Dosen (in r) aller Röntgen- und Gamma-Strahlen gleiche mutationsauslösende Wirkung ausüben. Versuche von A. PICKHAN mit verschiedenen gestaffelten Röntgen- und Gammadosen (Abb. 7) haben außerdem gezeigt, daß die durch diese verschiedenen Strahlenqualitäten ausgelösten Mutationsraten gleiche, direkt lineare Proportionalitätskurven (zur Dosis in r) ergeben.

Somit stellt es sich heraus, daß die Mutationsrate bei *Drosophila* im ganzen Bereich der Röntgen- und Gammastrahlen wellenlängenunabhängig und nur eine Funktion der Dosis ist.

d. Mutationsrate und Zeitfaktor.

Viele strahlenbiologische Reaktionen zeigen eine gewisse Abhängigkeit davon, ob die Bestrahlungsdosis konzentriert oder verdünnt, ganz (auf einmal) oder fraktioniert (und auf eine längere Zeitspanne verteilt), verabreicht wird. Man spricht dabei von der Wirkung des „Zeitfaktors“, oder der Ungültigkeit des sogen. I. t = const.-Gesetzes. Da die Feststellung, ob der Zeitfaktor einen Einfluß ausübt, von großer analytischer Bedeutung ist, wurden spezielle Mutationsauslösungsversuche an *Drosophila* von mehreren Autoren durch-

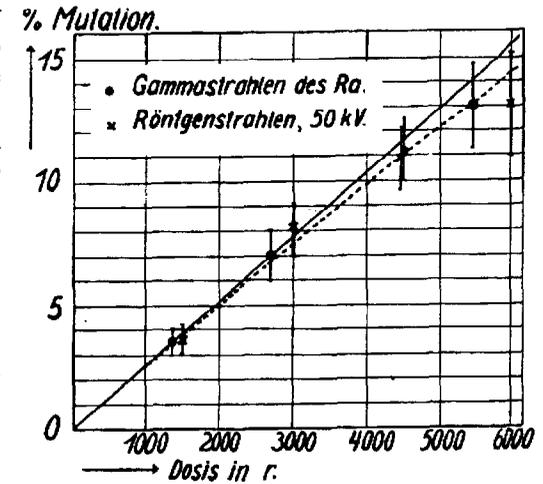


Abb. 7. Proportionalität der Mutationsraten zur Bestrahlungsdosis aus Versuchen mit Röntgen- und mit harten Gamma-Strahlen. Bezeichnungen wie auf der oberen Kurve der Abb. 6.

Tab. 5. Raten geschlechtsgebundener Mutationen von *Drosophila melanogaster*, ausgelöst mit äquivalenten konzentrierten, verdünnten, und fraktionierten Röntgendosen. P-♂♂ wurden bestrahlt und mit CIB-♀♀ gekreuzt. Bestrahlung: 1-3. 3600 r (50 kV, 1 mm Alum.) in 15 Min. (240 r/min.), in 6 Stunden (10 r min.) und an 6 Tagen je 5 Min. (120 r/min.); 4-5. 3000 r (50 kV, 1 mm Alum.) in 10 Min. (300 r/min.), und an 10 Tagen je 5 Stunden (1 r/min.). Konzentrationsunterschiede: 1-2 = 1:24; 4-5 = 1:300. Zeitunterschiede: 1-3 = 1:576; 4-5 = 1:1440.

Röntgendosis	Art der Behandlung	Zahl der		Prozentsatz geschlechtsgeb. Mutat.
		Kulturen	Mutationen	
3600 r	Konzentriert, in 15 Min.	493	54	10,95 ± 1,41
3600 r	Verdünnt, in 6 Stunden	521	60	11,51 ± 1,39
3600 r	Fraktioniert, 6 Tage je 5 Min.	423	47	11,11 ± 1,52
3000 r	Konzentriert, in 10 Min.	531	43	8,09 ± 1,18
3000 r	Verd.-frakt., 10 Tage je 5 St.	573	52	9,07 ± 1,18
Unbestrahlte Kontrolle		1827	2	0,11 ± 0,10

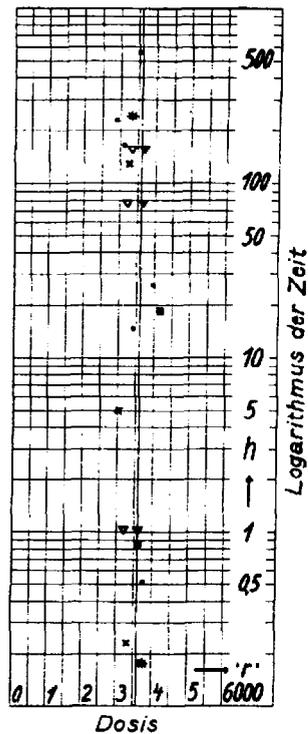


Abb. 8. Unabhängigkeit der Mutationsrate vom Zeitfaktor in Bestrahlungsversuchen mit *Drosophila melanogaster*. Aus Bestrahlungsversuchen verschiedener Autoren berechnete Bestrahlungsdosen (in r), die eine geschlechtsgebundene Mutationsrate von 10% auslösen, aufgetragen gegen die Bestrahlungszeit (diese im logarithmischen Maßstab); die Dosen schwanken innerhalb der statistischen Fehlergrenzen um den aus der Proportionalitätskurve entnommenen Idealwert von 3600 r (▼-HANSON and HEYS 1932, starke Dosis; ▽-HANSON and HEYS 1932, schwache Dosis; ●-PATTERSON 1931; ■-PICKHAN 1934; × - TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1934a; * - TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER 1935).

geführt, in denen die zeitliche Verteilung der Dosis variiert wurde.

PATTERSON (1931) hat *Drosophila*-Männchen mit einer Röntgendosis von ca. 1250 r bestrahlt, die er einmal ganz, in 10 Minuten, und außerdem in 8 Teile fraktioniert und auf Zeitspannen von 4 Stunden bis 8 Tage verteilt applizierte; in allen Fällen wurde die gleiche Mutationsrate erzeugt. HANSON und HEYS (1932) haben gleiche Dosen von Radiumstrahlung konzentriert (in 0,5, bzw. 1 Stunde) und verdünnt (in 75, bzw. 150 Stunden) appliziert und dabei keinen Einfluß der Dosisverdünnung auf die Mutationsrate festgestellt. In Versuchen von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY (1934a) und TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und ZIMMER (1935) wurden gleiche Röntgendosen konzentriert (300 r/min, 240 r/min), verdünnt (10 r/min, 1 r/min), fraktioniert (in 6–10 Teile, auf 6–10 Tage verteilt) und verdünnt-fraktioniert verabreicht (Tab. 5); der Prozentsatz der ausgelösten Mutationen war auch in diesen Versuchen nur der Höhe der Dosis proportional, und wurde von der zeitlichen Verteilung der Dosis nicht beeinflusst, trotzdem hier die Gesamtapplikationszeit bis zum Verhältnis 1:1440 variiert wurde. In Versuchen von PICKHAN (1934) wurde die Röntgenstrahlenkonzentration im Verhältnis 1:19 (ca. 70,5 r/min, bzw. ca. 3,7 r/min) variiert, ohne daß dadurch die Mutationsrate beeinflusst wurde. Auf Abb. 8 ist das Ergebnis aller Zeitfaktorversuche graphisch dargestellt.

Somit haben alle *Drosophila*-Versuche gezeigt, daß die strahleninduzierte Mutationsrate vom Zeitfaktor unabhängig und nur der Gesamtmenge der Strahlung proportional ist. Daraus ergeben sich

einige wichtige *Schlußfolgerungen*. Erstens ist es ein weiterer Beweis der direkten und der Dosis proportionalen Beeinflussung der Gene durch die applizierte Strahlung. Zweitens zeigt dieser Befund, daß keine minimale oder „unterschwellige“ Bestrahlungsdosis zu erwarten ist, und daß die Proportionalitätskurve in der gleichen Form nach unten bis zum Nullpunkt extrapoliert werden darf. Und drittens muß daraus geschlossen werden, daß der Mutationsvorgang, im Gegensatz zu vielen anderen biologischen Reaktionen, ein nichtrestituierbarer ist, bei dem die Gene aus einem stabilen Zustand, in einen anderen ebenso stabilen Zustand übergehen.

e. Kombinierte Wirkung der Bestrahlung mit anderen Reizen.

An Pflanzensamen hat STADLER (1930) zeigen können, daß die Imprägnierung der Samen mit Schwermetallsalzen, die allein keine mutationsauslösende Wirkung hat, den Effekt der nachfolgenden Bestrahlung erhöht, was wohl auf stärkere Absorption der Strahlung im so imprägnierten Gewebe beruhen muß. In letzter Zeit wurde dasselbe auch an *Drosophila melanogaster* bestätigt (MEDVEDEV 1933); Fliegen die auf Futter mit Zusatz von 1% Pb (CH₃COO)₂ gezüchtet wurden, ergaben nach Röntgenbestrahlung mehr Mutationen, als die nichtvorbehandelten Fliegen nach gleicher Röntgenbestrahlung ergeben hatten.

Außer der Behandlung mit Schwermetallsalzen, wurde an *Drosophila* die Wirkung der Temperatur während der Bestrahlung geprüft. MULLER (1930a) hat die Fliegen mit gleicher Röntgendosis bei 8° C und bei 34° C bestrahlt, ohne einen statistisch reellen Unterschied erzielt zu haben. In unseren Versuchen (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1934a) wurden *Drosophila melanogaster*-Männchen mit 3000 r röntgenbestrahlt, einmal bei 10° und das andere Mal bei 35° C; die erzeugten Mutationsraten ergaben keinen statistisch reellen Unterschied (Tab. 6).

Tab. 6. Raten der geschlechtsgebundenen Mutationen bei *Drosophila melanogaster* nach Bestrahlung mit gleicher Röntgendosis bei verschiedener Temperatur während der Bestrahlung (Strahlenqualität: 50 KV, 1 mm Aluminiumfilter).

Bestrahlungsbedingungen	Zahl der Kulturen	Zahl der Mutationen	Prozentsatz der Mutationen
Kontrolle	1827	2	0,11 ± 0,10
ca. 3000 r, bei 10° C während d. Bestrahlung	401	37	9,22 ± 1,44
ca. 3000 r, bei 35° C während d. Bestrahlung	368	30	8,15 ± 1,45

Die Versuche, die in diesem Abschnitt beschrieben wurden, zeigten also, daß die Bestrahlung durch direkte (und nicht auf physiologischen Umwegen erfolgende) Beeinflussung der Gene die

Mutationsrate erhöht. Die ausgelöste Mutationsrate ist der angewandten Dosis direkt proportional, und ist weder von der Wellenlänge und der zeitlichen Verteilung der applizierten Bestrahlungsdosis, noch von der Temperatur während der Bestrahlung abhängig. Auf Abb. 9 sind die Mutationsraten pro 1000 r aus allen unseren Versuchen mit verschiedenen Röntgendosen, verschiedener zeitlicher Verteilung der Dosis, verschiedener Wellenlängen der applizierten Strahlung und verschiedener Temperatur während der Bestrahlung, graphisch dargestellt. Alle Mutationsraten pro 1000 r verteilen sich zufällig um die Gesamtdurchschnittsrate pro 1000 r aus allen Versuchen, ohne statistisch reelle Abweichungen zu ergeben. Diese Abb. zeigt, besonders deutlich, daß die strahleninduzierte Mutationsrate bei *Drosophila* eine lineare, direkte Proportionalität zu der Dosis, gemessen in r, aufweist, und von allen anderen geprüften Faktoren unabhängig ist. Als einziger wirksamer Begleitreiz hat sich die Imprägnation des zu bestrahlenden Gewebes mit Schwermetallsalzen erwiesen, was auch physikalisch ohne weiteres verständlich ist und mit den übrigen Versuchsergebnissen in Einklang steht.

4. Beziehungen der spontanen Mutationsrate zur Zeit und Temperatur.

Es müssen jetzt zwei Fragen, die die spontane Mutabilität betreffen, geklärt werden: über die Beziehungen der Mutationsrate zu der Zeit und zur Temperatur.

Die Frage über die Beziehungen von Mutationsrate zur Zeit zerfällt eigentlich in zwei getrennte Fragestellungen. Erstens muß geklärt werden, ob der Mutationsvorgang als solcher zeitunabhängig ist, d. h. ob die Wahrscheinlichkeit für das Gen zu mutieren von seinem „Lebensalter“ (der Zeitspanne, die es unmutiert verbracht hat) unabhängig ist. Es wäre also zu entscheiden, ob, falls wir die auftretenden Mutationen ständig ausscheiden, der noch nicht mutierte Rest der Gene mit der Zeit eine immer höhere Mutationsrate aufweisen würde, oder ob die Mutationsrate konstant bleibt. Es ist wohl kaum möglich diese Frage experimentell zu prüfen, sie kann aber an Hand von einigen Überlegungen mit genügender Klarheit entschieden werden. Der obenerwähnte Versuch — die ständige Eliminierung der schon mutierten Gene — wird sowohl in der freien Natur, als auch in unseren Kulturen dauernd durchgeführt. Wäre die „Lebensdauer“ der Allele beschränkt und der Mutationsvorgang zeitabhängig, so müßten in der Natur (in Anbetracht des relativ sehr hohen Alters der re-

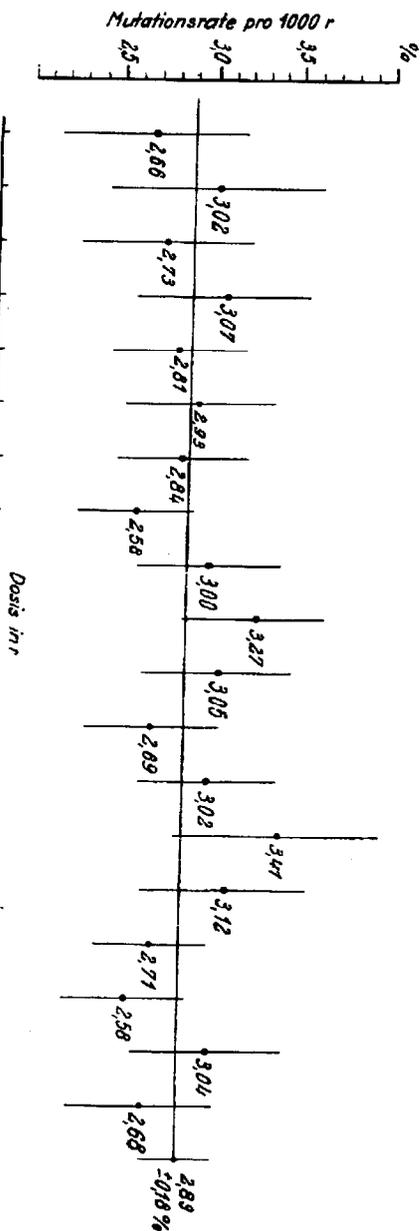


Abb. 9. Mutationsraten (des X-Chromosoms) pro 1000 r aus verschiedenen Bestrahlungsversuchen mit *Drosophila melanogaster*. Von links nach rechts: Dosen von 750 r bis 6000 r gleicher Röntgenstrahlen (Tab. 3); Zeitfaktorversuche mit konzentrierten, verdünnten, fraktionierten und verdünnt-fraktionierten Röntgendosen (Tab. 5); Wellenlängenversuche mit gleichen Dosen weicher und harter Röntgenstrahlen und gleichen Dosen von Röntgen- und Gammastrahlen (Tab. 4); Bestrahlung mit gleicher Röntgendosis bei tiefer und hoher Temperatur (Tab. 6). Die der Rate von 2,89 % entsprechende Horizontale stellt die Gesamtdurchschnittsrate der geschlechtsgebundenen Mutationen pro 1000 r aus allen Versuchen dar; die vertikalen Linien geben die Fehlergrenzen der einzelnen Raten an.

zenten Arten) die Mutationsraten sehr hoch sein, und auch in den älteren (lange Zeit beobachteten) Kulturen ständig anwachsen. Wir haben gar keine Anzeichen dafür, daß so etwas tatsächlich stattfindet, und können deshalb annehmen, daß der Mutationsvorgang als solcher zeitunabhängig ist.

Die zweite Fragestellung, die die Beziehungen von Mutationsrate und Zeit betrifft, ist folgende: muß die Mutationsrate als Prozentsatz von Mutationen pro Zeiteinheit oder pro biologische Einheit, z. B. Generation, definiert werden? Praktisch wird die Mutationsrate bei *Drosophila* pro Generation, aber gleichzeitig meistens auch bei Männchen bestimmten Alters und unter einigermaßen konstanten Bedingungen, also auch pro absolute Zeiteinheit festgestellt. Man könnte diese Frage entscheiden, indem man die Prozentsätze von Mutationen in einem ruhenden Zellenstadium in verschiedenen Zeitspannen vergleicht. Bei *Drosophila* sind dafür die reifen Spermien geeignet, die nicht resorbiert und nicht ejakuliert werden, und in denen keine germinale Selektion stattfindet (HARRIS 1929; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931 a). Auf Tab. 7 sind unsere Versuche

Tab. 7. Spontane Rate der geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in frischen (sofort nach dem Schlüpfen der Männchen) und in gealterten (15–20 Tage nach dem Schlüpfen) reifen Spermien der *Drosophila melanogaster*-Männchen.

Art der Versuche	Alter der Spermien	Zahl der		Prozentsatz der Letalfaktoren
		Kulturen	Letalfaktoren	
„CIB“-Versuche, dauernd bei ca. 24° C.	1. P-♂♂ sofort nach Schlüpfen gepaart	6831	7	0,102 ± 0,038
	2. P-♂♂ 15–20 Tage n. Schlüpf. gepaart	5957	14	0,234 ± 0,062
Differenz 1–2 = 0,132 ± 0,072				

über die spontanen Raten der geschlechtsgebundenen Letalfaktoren in reifen Spermien von frisch geschlüpfen und von 20 Tage alten Männchen angeführt. Diese Versuche deuten darauf hin, daß die Mutationsrate als Prozent der Mutationen pro Zeiteinheit zu definieren ist, trotzdem das Material noch zu gering ist, um statistisch einwandfreie Resultate zu liefern. Die gleiche Vorstellung ergibt sich aber auch aus Allem, was wir bisher über den Mutationsprozeß erfahren haben.

Die Frage über die Beziehungen der spontanen Mutationsrate zur Temperatur wurde schon in der ersten Arbeit von H. J. MULLER über die Feststellung der meßbaren Rate von Mutationen bei *Drosophila* angeschnitten (MULLER and ALTENBURG 1919). In einer zweiten

Arbeit hat MULLER (1928 a) weiteres Material über die spontane Mutationsrate bei verschiedenen Temperaturen gebracht. In beiden Arbeiten konnte gezeigt werden, daß durch Erhöhung der Temperatur die Mutabilität beschleunigt wird. Zu ungefähr gleichem Ergebnis führten auch unsere auf Tab. 8 zusammengefaßten Temperaturversuche über die Abhängigkeit der spontanen Rate der geschlechtsgebundenen Letalfaktoren von der Temperatur (innerhalb normaler Temperaturgrenzen) bei *Drosophila melanogaster*-♂♂.

Art der Versuche	Behandlung	Zahl der		Prozentsatz der Letalfaktoren
		F ₁ -F ₂ -Kulturen	geschlgeb. Letalfakt.	
„CIB“-Versuche über geschlechtsgebundene Letalfaktoren	1. P-♂♂ dauernd in 14° C:	6871	6	0,087 ± 0,035
	2. P-♂♂ dauernd in 24° C:	3708	7	0,188 ± 0,071
	3. P-♂♂ dauernd in 28° C:	6158	20	0,325 ± 0,072

Differenz 1–3: 0,24% ± 0,08%.

Entwicklungsdauer: 14° C – 22 Tage, 24° C – 14 Tage, 28° C – 11,5 Tage.
Korrig. Mutationsraten: 14° C – 0,056%, 24° C – 0,188%, 28° C – 0,396%.
 $t^{\circ}Q_{10} = 2,6$; korrig. $t^{\circ}Q_{10} = 5,1$.

raturversuche. Die spontane Mutationsrate wird durch Erhöhung der Temperatur ebenfalls erhöht. Der Temperaturquotient für 10° C ($t^{\circ}Q_{10}$) beträgt ca. 2,5; falls man aber, unter Berücksichtigung dessen, was vorhin über die Beziehungen der Mutationsrate zur Zeit festgestellt wurde, eine Korrektur für die bei höherer Temperatur beschleunigte Entwicklung einführt, so erhält man $t^{\circ}Q_{10} = \text{ca. } 5$.

Daraus ergibt sich, worauf schon MULLER hingewiesen hat, daß die Mutationsrate der VAN T'HOFF'schen Regel folgt.

Somit haben die in diesem Abschnitt erwähnten Versuche und Überlegungen gezeigt, daß die spontane Mutationsrate als Prozentsatz von Mutationen pro Zeiteinheit zu definieren ist, als solche zeitunabhängig, dagegen aber temperaturabhängig ist, und im letzteren Fall der VAN T'HOFF'schen Regel folgt.

5. Raten einzelner Genmutationen.

In allen bisher erwähnten Versuchen handelte es sich um einen, anfangs definierten, Ausschnitt aus der Gesamtmutationsrate der *Drosophila melanogaster*, also um die Summe der Mutationen von

vielen verschiedenen Genen. Mit Hilfe der strahlen genetischen Methodik kann aber auch die Mutabilität einzelner Gene und sogar die Rate einzelner, bestimmter Mutationsschritte quantitativ erfaßt werden. Dazu ist allerdings die Bearbeitung eines sehr großen Materials erforderlich, und wir verfügen deshalb zur Zeit nur über wenige Einzelangaben.

Tab. 9. Vergleich verschiedener, durch gleiche Röntgenbestrahlung (ca. 5000 r) erzeugter Mutationsraten innerhalb der multiplen white-Allelenreihe von *Drosophila melanogaster*.

Mutationen	Zahl der		Mutationsraten in ‰	Differenz der Mutationsraten
	Gameten	Mutationen		
Alle direkten Mutationen	136 000	63	0,463 ± 0,061	0,432 ± 0,062
Alle Rückmutationen	190 000	6	0,031 ± 0,018	
W → w ^x	48 500	37	0,763 ± 0,125	0,708 ± 0,128
w → w ^x	54 000	3	0,055 ± 0,032	
W → w	48 500	25	0,515 ± 0,102	0,264 ± 0,106
w ^x → w	87 500	22	0,251 ± 0,056	
w ^e → w ^{-e}	72 000	22	0,306 ± 0,064	0,266 ± 0,069
w ^c → w ^{+c}	72 000	3	0,040 ± 0,024	
W → w ^x	48 500	37	0,763 ± 0,125	0,393 ± 0,136
w ^{e-co} → w ^x	73 000	27	0,370 ± 0,071	
w ^{-bf} → w ^x	68 500	5	0,073 ± 0,032	0,297 ± 0,078

Auf Tab. 9 ist die durch Röntgenbestrahlung induzierte Mutabilität des white-Locus von *Drosophila melanogaster* zusammengefaßt (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1932 b, 1933 b). Die Versuchsergebnisse zeigen, daß innerhalb dieser multiplen Allelenreihe die verschiedenen Mutationsschritte mit ungleichen Häufigkeiten erfolgen. Daraus kann geschlossen werden, daß die *Mutationshäufigkeit durch die Struktur der betr. Allele mitbedingt* wird.

Auf Tab. 10 sind die Häufigkeiten der durch Röntgenbestrahlung ausgelösten *Hin- und Rückmutationen* einiger Gene von *Drosophila melanogaster* angeführt (PATTERSON and MULLER 1930; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1932 b, 1933 a, b, und unveröff.). Die wenigen daraufhin bisher untersuchten Allelenpaare zeigen, daß wir wohl alle Übergänge zu erwarten haben von Fällen, in denen nur die direkte Mutation stattfindet, über solche, in denen das *Hin- und Rückmutieren* mit gleicher Häufigkeit erfolgt, bis zu den Fällen,

Tab. 10. Vergleich der Mutationsraten in zwei entgegengesetzten Richtungen von fünf verschiedenen Allelenpaaren von *Drosophila melanogaster* unter Einfluß von Röntgenbestrahlung (4800—6000 r).

Versuche von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY und H. MULLER und J. PATTERSON.

Genmutationen	Direkte Mutationen Zahl der		Rückmutationen. Zahl der	
	Gameten	Mutationen	Gameten	Mutationen
W → w	69 500	28	54 000	0
W → w ^e	69 500	9	72 000	3
F → f	43 000	11	44 000	15
P → p ^p	52 000	1	58 000	9
B → b	69 500	0	9 000	8

in denen die Rückmutationen viel häufiger vorkommen, als die nur selten, oder sogar einmalig, auftretenden „direkten“ Mutationen (von Normal zum mutanten Allel).

Tab. 11. Vergleich der spontanen und der röntgeninduzierten (4800—6000 r) Mutationsraten von W (Normal) zu w (white) und von bb^{lx} (letales Allel von bobbed) zu Bb (Normal) bei *Drosophila melanogaster*.

Genmutation	Spontane Mutationsrate	Röntgeninduzierte Mutationsrate
W → w	1 : ca. 300 000 (3 : 1 000 000)	1 : ca. 2500 (28 : 69 500)
bb ^{lx} → Bb	1 : ca. 12 000 (3 : 35 000)	1 : ca. 1800 (10 : 18 000)

Die Tab. 11 zeigt schließlich das Ergebnis von Versuchen, in denen die spontanen und röntgeninduzierten Raten von zwei verschiedenen Mutationen verglichen werden (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY unveröff.). Die spontanen Mutationsraten der beiden Gene sind sehr verschieden. Die eine Mutation, von Normal zu white (W → w), tritt, ebenso wie die allermeisten Mutationen der normalen *Drosophila melanogaster*, sehr selten auf, so daß ihre Rate nur annähernd und schätzungsweise als 1 auf ca. 300 000 bestimmt werden kann. Die andere Mutation, von bobbed^{lx} zu Normal (bb^{lx} → Bb), entsteht spontan relativ sehr häufig: ungefähr 1 auf 12 000. Durch gleiche Röntgenbestrahlung wurden aber diese beiden, spontan so verschieden häufigen Mutationen, in Raten von gleicher Größenordnung (1 auf ca. 2500, bzw. 1 auf ca. 1800) erzeugt.

Im Anschluß an die Versuche der Tab. 11 müssen noch die an sogen. „mutablen“ oder „labilen“ Genen („frequently mutating

genes“) gewonnenen Ergebnisse kurz erwähnt werden (zusammenfassende Darstellungen in: DEMEREC 1928, 1929a; STUBBE 1933). Am ausführlichsten und exaktesten wurden von M. DEMEREC „mutable“ Allele des miniature-Gens von *Drosophila virilis* untersucht. Die „mutablen“ mutanten Allele unterscheiden sich sprunghaft und sehr stark von allen Allelen des normalen Typs durch die außerordentlich hohen Mutationsraten, die zum größten Teil aus Rückmutationen zum stabilen, normalen Allel bestehen. Die normalen Allele haben Mutationsraten von der Größenordnung zwischen 0,001% und 0,0001%, die „mutablen Allele können dagegen in über 1% mutieren. Die Mutabilität der „mutablen“ Allele würde allerdings wohl nicht so sprunghaft sich abheben, wenn wir sie nicht nur mit der Mutabilität der normalen, sondern auch mit derjenigen der mutanten Allele vergleichen könnten. Letztere ist nur in sehr wenigen Fällen bekannt, aber wie die in Tab. 11 angeführte spontane Mutabilität des mutanten bb^x -Allels zeigte, können wir unter den verschiedenen mutanten Allelen verschiedene Übergangsstufen von „stabilen“ zu „labilen“ Genen finden. Wir müssen nämlich annehmen, daß die Allele, die den normalen Typ konstituieren, hochgradig stabil sind, da die labileren im Laufe der Zeit durch natürliche Selektion ausgemerzt und durch stabilere ersetzt werden müssen, falls sie nicht Merkmale mit besonders hohem positiven Selektionswert erzeugen; aber auch im letzteren Fall würden sie wohl, allmählich durch stabile Gene, die äquivalente Merkmale hervorrufen, ersetzt werden. Deshalb finden wir auch tatsächlich, nicht nur die „mutablen“, sondern überhaupt labilere Allele nur unter den Mutationen von *Drosophila* und nicht im „wildem Typ“.

M. DEMEREC (1929 a, b, c, 1932 a, b, 1934) hat in einer Reihe sehr schöner Versuche die Mutabilität seiner labilen Allele genau untersucht. Uns interessieren hier besonders zwei von seinen Befunden. In einer speziellen Untersuchung (1932 a) konnte DEMEREC feststellen, daß die Mutabilität des „mutablen“ miniature-3-gamma-Allels durch Temperatur nicht sichtlich beeinflußt wird; auf jeden Fall wird die Mutabilität dieses Allels durch Temperaturerhöhung nicht stärker als die Gesamtentwicklung der Fliegen beschleunigt. Und in erst vor kurzem publizierten Versuchen hat DEMEREC (1934) gezeigt, daß die Mutationsrate desselben „mutablen“ Allels von *Drosophila virilis* durch Röntgenbestrahlung ebenfalls fast unbeeinflußt bleibt; die Rate anderer Mutationen wird durch entsprechende Bestrahlung um das Vielfache gesteigert, und bei dem „mutablen“ miniature-Allel kann höchstens ein ganz kleiner, statistisch

nicht gesicherter Zusatz von Mutationen nach Bestrahlung beobachtet werden. Diese Tatsache ist besonders in Zusammenhang mit den Versuchen der Tab. 11 interessant, und zeigt wieder, daß die Strahlenwirkung der spontanen Mutabilität nicht proportional zu sein braucht.

Die in diesem Abschnitt erwähnten Versuche haben also gezeigt, daß die Struktur der betr. Allele ihre Mutabilität mitbestimmt, daß aber die spontan besonders labilen Gene keine entsprechende, besonders hohe strahleninduzierte Mutationsrate zu zeigen scheinen. Außerdem konnte festgestellt werden, daß die Mutabilität in zwei entgegengesetzten Richtungen bei verschiedenen Allelen verschieden verlaufen kann, wobei es alle Übergänge von Fällen mit gleicher Wahrscheinlichkeit beider entgegengesetzter Mutationsschritte, bis zu beiden Extremen, also Fällen in denen nur eine Mutationsrichtung verwirklicht wird, gibt.

III. SCHLUSSBEMERKUNGEN.

1. Zusammenfassung der wichtigsten Versuchsergebnisse.

Aus den vorher geschilderten Beobachtungen und Versuchen können folgende Schlüsse über den Mutationsprozeß bei *Drosophila melanogaster* gezogen werden.

- a) Spontan treten verschiedenste Mutationen auf, die Mutationsrate ist aber gering, und beträgt für die Summe der letalen und „guten“ sichtbaren Mutationen des X-Chromosoms ca. 0,1% — 0,2%.
- b) Die spontane Mutabilität ist zeitunabhängig, d. h., daß die Mutationsbereitschaft der noch nicht mutierten Gene mit der Zeit nicht ansteigt, sondern konstant bleibt.
- c) Die spontane Mutationsrate ist als Prozentsatz der Mutationen pro Zeiteinheit zu definieren (Tab. 7).
- d) Die spontane Mutationsrate ist temperaturabhängig und folgt der VAN T'HOFF'schen Regel mit einem Temperaturquotienten für 10° C von ca. 5 (Tab. 8).
- e) Verschiedene Gene, und auch verschiedene Allele desselben Gens zeigen verschieden hohe Mutationsraten, woraus zu schließen ist, daß die Mutabilität von der Allelenstruktur mitbedingt wird. Bei den mutanten Allelen findet man höhere Mutationsraten, als bei den normalen Allelen, und manchmal treten besonders labile, „mutable“ Allele auf.

f) Durch Röntgen- und Radiumbestrahlung wird die Mutationsrate stark erhöht. Dabei treten aber alle auch spontan entstehenden Mutationstypen auf, besondere „Strahlenmutationstypen“ werden nicht beobachtet. Es besteht somit ein weitgehender Parallelismus zwischen dem spontanen und dem strahleninduzierten Mutieren.

g) Die Bestrahlung ruft bei beiden Geschlechtern und in verschiedenen Geweben Mutationen durch direkte Beeinflussung der Gene (und nicht auf physiologischen Umwegen) hervor (Tab. 2). Dabei wirkt die Strahlung nicht rein destruktiv auf die Gene, da in vielen Fällen Hin- und Rückmutationen, direkt eine aus der anderen, durch Bestrahlung erzeugt werden können (Tab. 1, Abb. 3, 4).

h) Die durch Bestrahlung ausgelösten Mutationsraten sind den applizierten Dosen direkt und linear proportional (Tab. 3, Abb. 6).

i) Von der Wellenlänge (im Bereich von den sehr weichen Röntgenstrahlen bis zu den Gammastrahlen des Radiums) der applizierten Strahlung ist weder die Halbwertsdosis, noch die Form der Proportionalitätskurve der Mutabilität abhängig. Die Mutationsrate ist also wellenlängenunabhängig (Tab. 4, Abb. 7).

k) Die zeitliche Verteilung der Bestrahlungsdosis (ob konzentriert oder verdünnt, ganz oder fraktioniert, oder verdünnt-fraktioniert verabreicht) hat keinen Einfluß auf den Prozentsatz der ausgelösten Mutationen. Die Mutationsrate ist also zeitfaktorunabhängig und hängt nur von der Gesamtmenge der applizierten Strahlung ab (Tab. 5, Abb. 8).

l) Die mutationsauslösende Wirkung der Strahlung ist von der Temperatur während der Bestrahlung unabhängig (Tab. 6). Dagegen wird durch Imprägnation des zu bestrahlenden Gewebes mit Schwermetallsalzen (die allein keine mutationsauslösende Wirkung hat), die Wirksamkeit der Bestrahlungsdosis erhöht.

m) Die strahleninduzierte Rate einzelner Gene wird anscheinend, ebenso wie die spontane, von der Struktur der betr. Allele mitbeeinflusst (Tab. 9). Bei strahleninduzierten Hin- und Rückmutationen einzelner Allelenpaare werden alle Übergänge von Fällen mit gleicher Wahrscheinlichkeit beider entgegengesetzter Mutationsschritte, bis zu solchen Fällen, in denen nur eine Mutationsrichtung verwirklicht werden kann, beobachtet (Tab. 10).

n) Die spontan besonders labilen Gene brauchen keine entsprechende, besonders hohe strahleninduzierte Mutationsrate zu ergeben (Tab. 11).

o) Bei den „mutablen“ Allelen ist der Einfluß der Temperaturerhöhung und der Bestrahlung auf die Mutationsrate minimal.

2. Fragestellung zur Theorie der Genmutation und der Genstruktur.

Die in diesem ersten, genetischen Teil unserer Arbeit geschilderten und zusammengefaßten Tatsachen der Mutationsforschung sollen die Grundlage bilden für die am Schluß (im 4. Teil) entwickelten Theorien der Genmutation und der Genstruktur. Vorher müssen aber einige physikalische Fragen einer gründlichen Analyse unterzogen werden, denn, wie anfangs schon erwähnt wurde, haben die biophysikalischen, strahlen-genetischen Versuche die größte Aussicht, uns über die Natur des Mutationsvorganges aufzuklären.

Zunächst muß geklärt werden, was für den Mutationseffekt bei der Strahlenwirkung wesentlich ist. Oder, vom Standpunkte der heute in der Physik herrschenden Treffertheorie, — was bei der Mutationsauslösung als „Treffer“ zu bezeichnen ist. Dieser Frage ist der zweite Teil der Arbeit gewidmet.

Dann muß eine physikalische Modellvorstellung entwickelt werden, die den Tatsachen der Mutationsforschung und der Definition des mutationsauslösenden Treffers angepaßt ist. Diese Modellvorstellung muß in allen Einzelheiten an den Ergebnissen der Mutationsforschung geprüft werden, indem die sich aus ihr ergebenden Konsequenzen mit den Versuchsergebnissen verglichen werden. Dieser Aufgabe ist der dritte Teil der Arbeit gewidmet.

So werden wir schließlich zu einer sowohl physikalisch, als auch genetisch begründeten Vorstellung über die allgemeine Natur der Genmutation gelangen, aus der dann auch gewisse Schlüsse über die Natur des Gens gezogen werden können. Dies wird den Inhalt des vierten Teils der Arbeit bilden.

Zweiter Teil:

Die Treffertheorie und ihre Beziehung zur Mutationsauslösung.

K. G. Zimmer¹⁾.

1. Einleitung.

Viele der im 1. Teil beschriebenen Untersuchungen handeln von der Erzeugung von Genmutationen durch Strahlung, denn gerade die strahlen-genetischen Versuche sind besonders geeignet, Licht auf den eigentlichen Mechanismus des Genmutierens zu werfen. Doch ist zur Deutung des Mutationsvorganges neben der genetischen Untersuchung eine eingehende Analyse der Strahlenwirkung erforderlich. Diese soll im Rahmen der bisher erfolgreichsten Theorie

1) Strahlenabteilung des Cecilienhauses, Berlin-Charlottenburg.

der biologischen Strahlenwirkung. der sogenannten Treffertheorie, durchgeführt werden.

2. Definition des Treffers.

Durch die große Zahl der einschlägigen Untersuchungen ist klar geworden, daß nicht generell entschieden werden kann, was letzten Endes wesentlich für den biologischen Effekt ist, ob also

- die Absorption eines eingestrahnten Quants (HOLWECK und LACASSAGNE, WYCKOFF), oder
- der Durchgang eines von diesem ausgelösten Elektrons durch eine biologische Einheit, ein sogen. empfindliches Volumen oder einen Treffbereich (GLOCKER, MAYNEORD), oder
- die Erzeugung eines Ionenpaares bzw. Anregung in einem Treffbereich (DESSAUER, CROWTHER),

als Treffereignis anzusehen ist. Mit wechselnder Definition des Treffers ändert sich auch die des Treffbereiches (empfindlichen Volumens). Besonders wichtig für unseren Gegenstand ist, daß sich, je nach dem, welche Trefferdefinition zutrifft, verschiedene Folgerungen bezüglich der Änderung der Halbwertsdosis ($D_{1/2}$) mit der Wellenlänge λ der einfallenden Strahlung ergeben¹⁾. Wie GLOCKER zeigt kommt im Falle:

$$(0) \quad a) D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda},$$

$$(0') \quad b) D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda} \frac{a}{a+R},$$

R = wahre Reichweite der Sekundärelektronen im Gewebe,
a = mittlere Weglänge der Sekundärelektronen im Treffbereich,

$$(0'') \quad c) D_{1/2} = \text{const}^2)$$

Hier soll indessen versucht werden, möglichst unabhängig von den vorliegenden Anschauungen aus den im ersten Teil mitgeteilten Versuchsergebnissen ein Bild vom Vorgang der genetischen Strahlenwirkung abzuleiten. Nur in den Schlußbemerkungen werden die gewonnenen Vorstellungen mit den theoretischen Deutungen anderer Strahlenreaktionen verglichen werden.

1) Die Halbwertsdosis ist diejenige, nach deren Applikation die Hälfte aller Bestrahlten die fragliche Reaktion zeigen.

2) Gilt nur, falls der Treffbereich klein ist gegen den mittleren Abstand zweier Ionisationen entlang der Bahn eines Sekundärelektrons (Dessauer 1933, Z. f. Physik, Bd. 84).

3. Der Treffer im Mutationsvorgang.

Die Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis und dadurch ausgelöster Mutationsrate (Abb. 6) kann durch die Gleichung

$$(1) \quad x = a(1 - e^{-kD}), \text{ wobei}$$

x = Anzahl der mutierten Gene,
a = Anzahl der bestrahlten Gene,
D = Strahlendosis,
k = Geschwindigkeitskonstante,
e = Basis der natürlichen Logarithmen ist,

dargestellt werden (ZIMMER). Andererseits gilt nach BLAU und ALTENBURGER für die Beeinflussung (Schädigung) von x Treffbereichen aus einer Anzahl a gleicher Empfindlichkeit durch die Dosis D ganz allgemein und unabhängig von der Art der Treffbereiche wie auch von der Definition des Treffers die Gleichung

$$(2) \quad x = a \left[1 - e^{-kD} \left(1 + kD + \frac{(kD)^2}{2!} + \frac{(kD)^3}{3!} + \dots + \frac{(kD)^{n-1}}{(n-1)!} \right) \right]$$

n = Zahl der zur Beeinflussung erforderlichen Treffer.

Hieraus ergibt sich das Hinreichen eines Treffers, da Gleichung (2) für die Trefferzahl n = 1 in die experimentell gefundene Gleichung (1) übergeht.

Es folgt also aus den Versuchen über die Beziehung zwischen Strahlendosis und dadurch ausgelöster Mutationsrate, daß ein einziger Treffer zur Auslösung einer Genmutation hinreicht. Schlüsse über die Art des Treffers kann man aus diesen Versuchen noch nicht ziehen. Das ist erst bei Untersuchung des Einflusses der Wellenlänge der benutzten Strahlung möglich.

Die Bestrahlungsversuche mit Röntgenstrahlung (50 kV., 1 mm Al-Filter, 0,55 Å_{0,9}) und Gammastrahlen (0,5 mm Pt-Filteräquivalent, 0,015 Å_{0,9}) ergaben, daß gleiche in derselben r-Einheit gemessene Dosen beider Strahlungen gleiche Mutationsraten hervorrufen. Auch fallen alle Werte auf ein und dieselbe Kurve (Abb. 7), sodaß weder die Kurvenform noch die Halbwertsdosis von der Wellenlänge abhängen. Dieser Befund ermöglicht eine Entscheidung zwischen den obengenannten möglichen drei Fällen (vergl. Formeln 0, 0' und 0'').

a) Da bei gleicher, in r gemessener Dosis die Zahl der Quanten mit der Wellenlänge abnimmt, kann bei dieser Reaktion der Treffer nicht in der Absorption eines Quants bestehen, denn sonst müßte im Bereich der Gammastrahlung die von der gleichen Dosis ausgelöste Mutationsrate viel geringer sein.

b) Weniger leicht sind die Verhältnisse bei den Sekundärelektronen zu übersehen. MAYNEORD hat kürzlich darauf hingewiesen, daß erhebliche Abweichungen gegenüber Formel (0') entstehen können, wenn die bestrahlten Objekte so klein sind, daß die großen Reichweiten harter Elektronen nicht voll ausgenutzt werden können. Dieser Fall stellt sich in der GLOCKERSCHEN Theorie folgendermaßen dar: Es sei:

- N_0 = Zahl der von der Dosiseneinheit im cm^3 erzeugten Elektronen,
 - N = Zahl der Elektronenbahnen, die den Treffbereich je Dosiseneinheit durchlaufen,
 - r = Radius des kugelförmig angenommenen Treffbereichs,
 - v = Volumen des Treffbereichs,
 - a = mittlere Weglänge der Elektronen im Treffbereich ($a = \frac{4}{3} r$),
 - N_i = Zahl der im Innern des Treffbereichs erzeugten Elektronen,
 - N_a = Zahl der von der umgebenden Kugelschale mit dem Radius $\rho = \sqrt{R^2 + r^2}$ in den Treffbereich gelieferten Elektronen.
- Dann ist

$$(3) \quad N = N_i + N_a = N_0 \frac{R+a}{a} v.$$

Daraus ergibt sich die Halbwertsdosis¹⁾, die umgekehrt proportional zu N ist (vergl. 0'), zu:

$$(4) \quad D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda} \frac{a}{R+a},$$

solange

$$(5) \quad N_0 = \text{const} \lambda.$$

Fehlen jedoch die meisten der aus der Umgebung in den Treffbereich gelieferten Elektronen, so ist

$$(6) \quad N = N_i = N_0 \frac{4}{3} r^3 \pi,$$

die prozentuale Schädigung also nur von der Zahl der je Dosiseneinheit erzeugten Elektronen nicht aber von deren Reichweite abhängig.

Für die Halbwertsdosis folgt dann aus (6) und (5)

$$(7) \quad D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda},$$

d. h. der Effekt wird wie im Falle a der Zahl der eingestrahelten Quanten proportional.

1) Es wird hier nur der Fall behandelt, daß sich die Trefferzahl (Zahl der zur Erreichung eines Effekts erforderlichen Treffer) mit der Wellenlänge nicht ändert. Diese Beschränkung ist deshalb erlaubt, weil die Versuche für beide Wellenlängen die gleiche „Schädigungskurve“ ergaben.

Bei den hier behandelten strahlengenetischen Versuchen wurde die Reichweite der harten Elektronen wegen der Kleinheit der Fliegen nicht voll ausgenutzt, der so entstandene Energieverlust aber durch zusätzliche Wandelektronen kompensiert, indem die Fliegen in einer Kapsel bestrahlt wurden, deren Material ungefähr die gleiche Dichte hatte, wie die Fliegen selbst, und deren Wandstärke der maximalen Reichweite harter Elektronen im Gewebe entsprach (Grundlagen des Verfahrens bei FRIEDRICH und ZIMMER 1934). Gleichung (4) darf jedoch zur Diskussion des Einflusses der Wellenlänge hier noch aus einem zweiten Grunde nicht ohne weiteres benutzt werden, da wegen des Überwiegens der Comptonprozesse im Gebiet der Gesamtstrahlung Gl. (5) nicht erfüllt ist. Ohne Kenntnis der genauen Beziehung zwischen N_0 und λ ist nur eine Abschätzung möglich, indem N_0 wegen der Energiebilanz $\frac{1}{\sqrt{R}}$ proportional gesetzt werden kann, wenn man unter R die durchschnittliche Reichweite der Elektronen versteht, wie sie unter Berücksichtigung von Anteil und wahrer Reichweite der Photo- und Comptonelektronen von MAYNEORD berechnet worden ist:

$$(8) \quad D_{1/2} = \text{const} \sqrt{R} \frac{a}{R+a}.$$

Die zur Auswertung nötigen Daten sind in Tabelle 12 für ein Wellenlängenpaar, das dem zu den Versuchen benutzten am nächsten liegt, zusammengeführt.

Tab. 12. Einige physikalische Charakteristika der Röntgen- und Gammastrahlen von in den Versuchen der Tab. 4 benutzten Wellenlängenbereichen.

Charakteristika	Röntgen	Gamma
Wellenlänge λ in Å	0,360	0,021
Reichweite der Photoelektronen R_0 in μ	23,2	2790
Integrale Reichweite der Photoelektronen $R_0 \cdot \lambda$ (Relativwerte)	1,67	11,7
Integrale Reichweite der Comptonelektronen $R_0 \cdot \lambda \cdot \xi$ (Relativwerte)	0,150	6,40
Mittlere integrale Reichweite (Relativwerte)	1,51	6,40
Durchschnittliche Reichweite R_0 in μ	21,0	1525

Als Radius des Treffbereichs setzen wir dabei $a \approx 1 \mu$. Man erhält dann die in Tabelle 13 zusammengefaßten Werte.

Tab. 13. Die Halbwertsdosis der Röntgen- und Gammastrahlen im Mutationsversuch mit *Drosophila*, berechnet auf Grund der Gleichung (8), bei Annahme des Sekundärelektronendurchganges als Treffer.

Strahlung	Wellenlänge in Å	Halbwertsdosis D (relativ)
Röntgenstrahlen	0,360	0,210
Gammastrahlen	0,021	0,026

Es ist somit gezeigt worden, daß, wenn man den Durchgang eines Sekundärelektrons als Treffer annehmen würde, die Halbwertsdosis im Gebiet der Gammastrahlung ungefähr 8 mal geringer sein sollte. Da andererseits das Experiment kein Anzeichen für eine Änderung der Halbwertsdosis mit der Wellenlänge ergab, scheidet hier der Durchgang eines Sekundärelektrons aus der Reihe der möglichen Treffereignisse aus.

c) Dagegen steht die gefundene Wellenlängenunabhängigkeit der Mutationsauslösung durch Strahlung in vollem Einklang mit der Annahme daß die Bildung eines Ionenpaares als Treffer gilt. Da nämlich die Dosis definitionsgemäß an der Zahl der gebildeten Ionenpaare gemessen wird, müssen alle Effekte, die von der Bildung eines Ionenpaares ausgelöst werden können, unabhängig von der Wellenlänge und parallel zur Dosis verlaufen¹⁾.

Unsere Untersuchungen über den Treffer im Mutationsauslösungsversuch können also dahin zusammengefaßt werden, daß zur Mutationsauslösung durch Röntgen- und Gammastrahlen ein Treffer hinreicht und daß dieser Treffer in der Bildung eines Ionenpaares oder einer Anregung besteht. Dieses Ergebnis gestattet uns, im Zusammenhang mit den im dritten Teil dieser Arbeit mitgeteilten Überlegungen ein atomphysikalisches Modell der Genmutation zu entwerfen.

4. Schlußbemerkungen.

Für viele der vorliegenden strahlenbiologischen Untersuchungen hat GLOCKER in eingehenden Diskussionen und Rechnungen gezeigt, daß die Ergebnisse am besten erklärt werden können, wenn man den Durchgang eines vom einfallenden Quant ausgelösten Sekundärelektrons als Treffer ansieht. Da dies für den Vorgang der Mutationsauslösung bei *Drosophila* nicht zutrifft, liegt die Vermutung nahe, daß der Unterschied in der Art der biologischen Reaktion begründet ist, und daß die genetischen Reaktionen anderen Gesetzen der Strahlenwirkung gehorchen als die nicht genetischen. Aus den im 3. Teil näher erläuterten Gründen ist an-

1) Mit der in Fußnote 1) der S. 218 gemachten Einschränkung.

zunehmen, daß die Genmutation in der Umwandlung eines einzigen Moleküls besteht, also mehr eine chemische als eine biologische Reaktion darstellt. Chemische Reaktionen sind aber, wie Rechnungen und Versuche von GLOCKER, RISSE und BERTHOLD, sowie BOUWERS ergaben, wellenlängenunabhängig, oder anders ausgedrückt, sie verlaufen parallel der durch Luftionisation gemessenen Dosis, da für beide Vorgänge lediglich die kinetische Energie der Photo- und Comptonelektronen maßgebend ist. Daher stehen die mitgeteilten Ergebnisse über die Genmutation nicht im Widerspruch zu der Tatsache, daß viele nichtgenetischen Strahlenreaktionen am besten erklärt werden können, wenn man den Durchgang eines Sekundärelektrons als Treffer ansieht.

Anschließend mag noch erwähnt werden, daß bei unseren Überlegungen die Möglichkeit, die Strahlenwirkung auf kolloidchemischer Grundlage zu erklären, nicht berücksichtigt wurde.

Dritter Teil: Atomphysikalisches Modell der Genmutation.

M. Delbrück¹⁾.

1. Einleitung.

Die Frage, ob es opportun sei, in das Begriffssystem der Genetik atomphysikalische Spekulationen hineinzutragen, wird von den beteiligten Forschern verschieden beurteilt. Wir wollen damit beginnen, die Gründe dafür und dagegen kurz anzugeben.

Bekanntlich ist die Genetik eine weitgehend in sich logisch geschlossene, strenge Wissenschaft. Sie ist quantitativ, ohne vom physikalischen Maßsystem Gebrauch zu machen. Es ist gut sich klarzumachen, worauf diese Unabhängigkeit von der Physik und der Chemie beruht. Für die Chemie besteht eine solche Unabhängigkeit von der Physik ja keineswegs. Im Gegenteil, die Chemie wurde erst vermöge der Aufstellung des Satzes von der Erhaltung der Masse und der Einführung der Wage, das heißt durch den Anschluß an das physikalische Maßsystem, aus einer deskriptiven eine quantitative Wissenschaft. Analog lief die Entwicklung der Elektrochemie, bei der erst FARADAY'S Äquivalenzgesetz den Anschluß des Maßes der Elektrizitätsmenge an das Gewichtmaß ermöglichte und damit die Grundlage für eine quantitative Analyse schuf. Diese ganze Entwicklung führte zur Atomtheorie, der gemeinsamen Wurzel von Physik und Chemie, die heute eine Ein-

1) Physikalisch-Radioaktive Abt. des Kaiser Wilhelm-Instituts für Chemie, Berlin-Dahlem.

heit bilden, vermöge eines einheitlichen, scharf definierten und äußerst eng begrenzten Beobachtungsbegriffs. Diese Einheit kommt sinnfällig in dem alle Teilgebiete umspannenden absoluten Maßsystem zum Ausdruck. Andererseits erkennen wir als Grundlage für dieses gemeinsame Maßsystem die Existenz starrer Maßstäbe und mechanisch unveränderlicher Uhren. Diese selbst sind nur möglich auf Grund der Tatsache, daß es stabile und in ihren Eigenschaften unveränderliche Atome gibt. Wir können diese Entwicklung in der Weise kennzeichnen, daß wir sagen, die Physik und die Chemie als quantitative Wissenschaften beruhen auf der Existenz der stabilen Atome. Zu diesen Atomen sind sie aber erst im Laufe der Jahrhunderte ihrer Entwicklung vorgedrungen. So lange mußten sie sich behelfen mit dem sehr summarischen Ausdruck, den diese Stabilität in der Existenz starrer Körper und der Unveränderlichkeit und Eigenart der chemischen Natur findet.

Das Unterscheidende der Genetik gegenüber den genannten Wissenschaften ist die Tatsache, daß sie im einzelnen Lebewesen eine natürliche Einheit für eine quantitative, zählende Analyse vorfindet. Dieser Umstand macht die Genetik unabhängig vom physikalischen Maßsystem. Die Chemie gelangt zu dieser natürlichen Einheit erst vermöge des Molekülbegriffs, der seinerseits erst ermöglicht wird durch das Gesetz der multiplen Proportionen, eines der ersten Hauptergebnisse der quantitativen Chemie. Dementsprechend ist auch der Beobachtungsbegriff der Genetik ganz anders geartet und ungeheuer weiter gespannt. Während in der Physik im Prinzip alle Messungen auf Orts- und Zeitmessungen zurückgeführt werden müssen, ließe sich der Grundbegriff der Genetik, die Merkmalsdifferenz, wohl kaum in einem Falle ungewungen und jedenfalls nicht sinngemäß in absoluten Maßeinheiten ausdrücken. Selbst bei solchen Merkmalen, wie mittleren Längen oder der Entwicklungsdauer kommt es auf die absolute Größe dieser Länge oder dieser Zeitdauer im allgemeinen nicht an, da diese noch von Umweltsbedingungen abhängen wird.

Auf Grund solcher Überlegungen kann man den Standpunkt vertreten, daß die Genetik autonom sei und mit physikalisch-chemischen Vorstellungen nicht vermenget werden dürfe. Insbesondere könnte man so denken, weil bei der Verwendung physikalischer und chemischer Begriffe in der Biologie, dort, wo dies bisher mit wirklichem Erfolg geschah, keine Annäherung an die Phänomene der Genetik zu bemerken ist. Vielmehr handelt es sich vorläufig immer um die Isolierung von Vorgängen, die zwar physikalisch-chemisch eindeutigen Charakter haben, die aber biologisch gesehen

nur Teilvorgänge sind, deren Verhältnis zum ganzen des Lebensvorganges problematisch bleibt, wenn ihre Einordnung nicht auf Grund eines heuristischen Schemas erfolgt, das grundsätzlich den Lebensvorgang als physikalisch-chemische Maschinerie postuliert.

Aber in der Genetik selbst hat der Gang der Entwicklung zu einer Erweiterung des Vorstellungskreises geführt. Zunächst hat die Verknüpfung der Genetik mit der zytologischen Forschung erwiesen, daß das Gen, das ursprünglich einfach ein symbolischer Repräsentant für eine mendelnde Einheit war, räumlich lokalisiert und in seinen Bewegungen verfolgt werden kann. Die verfeinerte Analyse bei *Drosophila* hat dabei zu Gengrößen geführt, die mit den größten uns bekannten, spezifisch strukturierten Molekülen vergleichbar sind. Von diesem Ergebnis ausgehend sehen viele Forscher in den Genen überhaupt nichts anderes als eine besondere Art von Molekülen, deren Struktur im einzelnen nur noch nicht bekannt ist.

Dabei muß man aber im Auge behalten, daß hier ein wesentlicher Unterschied zur chemischen Definition des Moleküls vorliegt. In der Chemie reden wir von einer bestimmten Molekülart, wenn wir eine Substanz vor uns haben, die sich einheitlich gegenüber chemischen Reizen verhält. In der Genetik haben wir dagegen definitionsgemäß in jedem Lebewesen von dem betreffenden „Genmolekül“ nur einen einzigen Vertreter vor uns, in einer chemisch denkbar heterogenen Umgebung; und wir ermitteln seine Identität mit einem Gen eines anderen Individuums nur auf Grund des gleichartigen entwicklungsbestimmenden Einflusses. Von einer einheitlichen chemischen Reaktion könnte also nicht einmal in einem Gedankenexperiment die Rede sein: es sei denn, daß wir uns aus einer großen Anzahl genetisch gleichartiger Lebewesen, je das betreffende Gen isoliert denken und das Verhalten dieser isolierten und zusammengebrachten Gene chemisch untersuchen würden. Ein solches Gedankenexperiment bleibt solange eine Spielerei, als wir aus der Annahme seiner prinzipiellen Möglichkeit nicht spezielle Forderungen ziehen wollen, die mit der Erfahrung direkt vergleichbar sind. So verstanden scheint es aber praktischer dem zugrundeliegenden Gedanken einen etwas anderen Ausdruck zu geben.

Neben der zytologisch erschlossenen Kleinheit der Gene liegt ja der eigentliche Hauptgrund für ihre Identifizierung mit Molekülen in ihrer Stabilität, der Tatsache, daß sie allen Umwelteinflüssen gegenüber ihre Gleichartigkeit nach Ausweis des Bastardierungsexperiments unverändert beibehalten. Der Gedanke liegt daher nahe, daß diese Stabilität unmittelbar mit der Stabilität

der Moleküle zusammenhängt. Wir wollen deshalb, wenn wir von Molekülen sprechen nicht so sehr an gleichartiges Verhalten denken, als ganz allgemein an einen wohldefinierten Atomverband, indem wir annehmen, die Identität zweier Gene liege darin, daß in ihnen die gleichen Atome in der gleichen unveränderlichen Weise stabil angeordnet sind. Die Stabilität der Konfiguration muß also gegenüber den normalerweise vorkommenden chemischen Reizen in der lebenden Zelle besonders groß sein; die Gene dürfen am allgemeinen Stoffwechsel nur katalytisch teilnehmen. Dabei lassen wir noch offen, ob das einzelne Gen ein polymeres Gebilde ist, das durch Wiederholung identischer Atomstrukturen entsteht, oder ob es keine solche Periodizität zeigt. Diese Fassung der Molekülhypothese, die durch allgemeine Gesichtspunkte nahegelegt wird, ist, wie wir sehen werden, der Anwendung und Prüfung durch das Experiment in weitestem Umfange fähig.

Bevor wir auf die Prüfung eingehen, wollen wir noch betonen, daß die Fundamenteigenschaft der Gene, sich in der Mitose identisch zu verdoppeln (wobei diese Eigenschaft konvariant bei Mutation ist), sicher nicht nur eine Eigenschaft des Genmodells ist, sondern eine gemeinsame Leistung des Gens und der umgebenden Substanz. Die Verträglichkeit unseres Modells mit dieser Tatsache kann daher so lange nicht geprüft werden, als diese Wechselwirkung nicht in das erweiterte Modell mit einbezogen ist (MULLER 1929 a).

2. Mutationsmodell.

Da wir einerseits, wie gesagt, chemisch präparativ den Nachweis der atomaren Identität nicht führen können, und da wir andererseits über die chemische Wirkungsweise des Gens als Katalysator der Entwicklung fast nichts wissen, müssen wir das Problem von einer primitiveren Seite anpacken. Wir müssen zunächst einmal die Art und die Grenze der Stabilität der Gene untersuchen und zusehen, ob sie mit dem übereinstimmt, was wir aus der Atomtheorie über wohldefinierte Atomverbände wissen.

Wir besprechen zuerst die Arten der Veränderung eines Atomverbandes, sowie im einzelnen die Bedingungen ihres Auftretens, und gehen dann zum Vergleich mit den Mutationen über.

In unserem Genmodell nehmen wir an, daß die Atome im Verband bestimmte Mittellagen haben, und daß die Elektronenzustände bestimmte sind. Durch diese Bestimmungen erreichen wir, daß Veränderungen des Modells nur sprunghaft erfolgen können. Sie müssen sich also aus Schritten von Elementarprozessen zusammensetzen. Mit diesen beginnen wir.

Ein Atomverband ist folgender Veränderungen durch Elementarprozesse fähig:

a) *Änderungen des Schwingungszustandes*: Solche Änderungen bei gleichbleibender Mittellage der Atome treten bei normaler Temperatur ungeheuer häufig auf, kein Molekül ist also in dieser Hinsicht stabil. Auch ändert sich der chemische Charakter nicht mit dem Schwingungszustand. Der Schwingungszustand darf deshalb von vornherein nicht mit in die Definition des Atomverbandes aufgenommen werden.

b) *Änderungen des Elektronenzustandes durch Anregung eines oder mehrerer Elektronen*: Eine solche Änderung bedarf im allgemeinen einer Energie, die groß ist gegenüber der Energie der Temperaturbewegung. Wenn sie durch einen Eingriff von außen, durch Licht oder Elektronenstoß, erzwungen wird, wird sie entweder durch Ausstrahlung oder strahlungslosen Übergang in den Elektronengrundzustand¹⁾ wieder völlig rückgängig gemacht (eine Art Regeneration der Elektronenkonfiguration), oder führt zu dem nächstgenannten Prozeß.

c) *Umlagerung der Atome in eine andere Gleichgewichts-lage*²⁾:
 a) *Durch Schwankung der Temperaturenergie*. Eine solche Umlagerung kann dann eintreten, wenn durch zufällige Schwankung der Energie der Temperaturbewegung eine Schwingungsform des Atomverbandes eine so hohe Amplitude bekommt, daß die Stabilitätsgrenze überschritten wird und die Atome nicht mehr zur ursprünglichen Mittellage zurückkehren. Diese Stabilitätsgrenze muß naturgemäß bei Energien liegen, die erheblich größer sind als die mittlere Energie der Temperaturbewegung pro Freiheitsgrad. Im Prinzip kann auf diese Weise jede Stabilitätsgrenze überschritten werden. Für die Wahrscheinlichkeit der Überschreitung bestehen aber folgende wichtige Zusammenhänge. Wir bezeichnen die Energie, die zur Überschreitung der Stabilitätsgrenze nötig ist, die sog. Aktivierungsenergie, mit U , die mittlere Energie der Temperaturbewegung pro Freiheitsgrad, die der absoluten Temperatur T proportional ist, mit kT . Dann nimmt die Wahrscheinlichkeit W , daß ein Freiheitsgrad bei der Temperatur T in einem bestimmten Augenblick eine Energie U hat, exponentiell mit dem

1) In diesem Fall wird die Energie in Schwingungsenergie umgewandelt, ohne daß eine chemische Änderung stattfindet. Die Energie vermischt sich mit der allgemeinen Energie der Temperaturbewegung.

2) Für diesen Abschnitt vergl. z. B. BONHOEFFER und HARTECK (1933) und EGGERT (1929).

Verhältnis zwischen U und kT ab:

$$(1) \quad W = Z e^{-\frac{U}{kT}}$$

Für unser Problem müssen wir aber nicht nach der Wahrscheinlichkeit fragen, mit der ein Freiheitsgrad die Energie U hat, sondern: wie lange dauert es im Mittel bis ein Freiheitsgrad, der in einem gegebenen Augenblick eine Energie hatte, die kleiner als U ist, eine solche bekommt, die größer als U ist. Diese Zeitdauer mißt die mittlere Lebensdauer des Moleküls bezüglich der ins Auge gefaßten Art der Instabilität. Das Reziproke dieser Zeit, die Umlagerungsfrequenz, mißt die Geschwindigkeit der betreffenden Reaktion. Nach einem bekannten Satze der Wahrscheinlichkeitsrechnung ist diese Zeitdauer unabhängig von den Schwankungen, die vorangegangen sind, so daß Moleküle, die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch nicht aktiviert wurden, dadurch für die Zukunft keine größere Aktivierungswahrscheinlichkeit erhalten. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist deshalb von der Zeit unabhängig. Um ihre Größe zu finden müssen wir wissen, wie häufig ein Freiheitsgrad überhaupt seine Energie ändert. Für diese Häufigkeit kann man ganz roh die Frequenz der Atomschwingungen einsetzen; der Ausdruck für die Umlagerungsfrequenz nimmt dann im wesentlichen die Form (1) an, wo nun unter Z eine mittlere Schwingungsfrequenz der Atome im Molekül zu verstehen ist, deren Größe nicht wesentlich von der Temperatur abhängt, und im allgemeinen von der Größenordnung 10^{14} pro Sekunde ist. Damit W , die Umlagerungsfrequenz, in eine meßbare Größenordnung rückt, muß U , wie wir schon betonten, erheblich größer als kT sein. Der Übersicht halber geben wir eine kleine Tabelle für den Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit (bzw. ihrem Reziproken, der Halbwertszeit) und dem Verhältnis zwischen U und kT . In der vierten Spalte der Tabelle haben wir außerdem den zugehörigen Absolutwert von U bei Zimmertemperatur¹⁾ und in der fünften Spalte das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeit für zwei Temperaturen, die sich um 10 Grad unterscheiden, eingesetzt. Für dies Verhältnis, dessen geringe Temperaturabhängigkeit gewöhnlich als die Regel von VAN T'HOFF bezeichnet wird,

1) Hierbei wurde als Einheit der Energie das sog. Elektron-Volt benutzt, das ist die Energie, die ein Elektron beim Durchlaufen einer Potentialdifferenz von 1 Volt erhält. Die chemischen Bindungsenergien sind im allgemeinen einige Volt groß, ebenso die Elektronenanregungsenergien. Die Temperaturenergie bei Zimmertemperatur ist rund 0,03 eV.

errechnet man aus Formel (1)

$$(2) \quad \frac{W_{T+10}}{W_T} = e^{+\frac{10 U}{kT^2}}$$

Die wichtigste Eigentümlichkeit dieser Zusammenhänge, die durch die Tabelle zum Ausdruck gebracht wird, ist die, daß sehr geringe Änderungen der Aktivierungsenergie ganz gewaltige Änderungen der Reaktionsgeschwindigkeit im Gefolge haben. Z. B. ist eine Änderung der Halbwertszeit von 1 Sekunde auf über Tab. 14. Zusammenhang zwischen der Reaktionsgeschwindigkeit und dem Verhältnis von Aktivierungsenergie zu mittlerer Energie der Temperaturbewegung pro Freiheitsgrad $\frac{U}{kT}$, den Absolutwerten von U bei Zimmertemperatur (U in eV), und dem Temperaturquotienten für 10° C.

$\frac{U}{kT}$	W in sec^{-1}	$\frac{1}{W}$	U in eV	$\frac{W_{T+10}}{W_T}$
10	$4,5 \cdot 10^9$	$2 \cdot 10^{-10}$ sec.	0,3	1,4
20	$2,1 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^{-6}$ sec.	0,6	1,9
30	9,3	0,1 sec.	0,9	2,7
40	$4,2 \cdot 10^{-4}$	33 min.	1,2	3,8
50	$1,9 \cdot 10^{-8}$	16 Monate	1,5	5,3
60	$8,7 \cdot 10^{-13}$	30000 Jahre	1,8	7,4

1 Jahr nur mit einer Erhöhung der Aktivierungsenergie von 0,9 auf 1,5 eV (um 70%) verbunden. Da die bei Molekülen bekannten Aktivierungsenergien zwischen noch weiteren Grenzen gelegen sind, kann man also von vornherein Reaktionsgeschwindigkeiten jeder Größenordnung erwarten. Es ist sogar so, daß die Reaktionsgeschwindigkeiten zuweilen so klein sein müssen, daß wir sie mit den in der Chemie üblichen Meßmethoden nicht mehr nachweisen können, obwohl diese Reaktionen energetisch und ihrem Mechanismus nach von den leicht erfaßbaren kaum verschieden sein mögen. Die vierte Spalte der Tabelle zeigt, daß der VAN T'HOFFsche Faktor mit zunehmender Aktivierungsenergie steigt, aber nur langsam. Für die in der Chemie meßbaren Reaktionsgeschwindigkeiten liegt er, im Einklang mit einer bekannten Faustregel der Chemiker, zwischen 2 und 5. Dasselbe hat man für die Änderung der Entwicklungsgeschwindigkeit der Lebewesen gefunden und hat das so gedeutet, daß die Reaktionsabläufe im Lebewesen sich alle nach der am langsamsten verlaufenden Reaktion richten müssen, und daß diese der VAN T'HOFFschen Regel folgt.

β . Durch Energielieferung an ein Elektron von außen. Statt durch Schwankungen der Temperaturenergie kann die Aktivierungs-

energie auch durch Zufuhr der Energie von außen durch Strahlung, Elektronenstoß oder energieliefernde chemische Reaktionen aufgebracht werden. Den letzten Fall wollen wir für unser Genmodell ausschließen, da wir annehmen, daß es nicht ohne weiteres chemisch reaktionsfähig sei. In den ersten beiden Fällen wird ein Elektron primär in einen angeregten Zustand gebracht, oder durch Ionisation entfernt, wie unter b. erwähnt. Das angeregte Elektron braucht sich nicht genau an der Stelle der Umlagerung zu befinden. Die Anregung hat zunächst zur Folge, daß die Kräfte, die vorher die benachbarten Atome im Gleichgewicht gehalten hatten, plötzlich stark verändert werden. Dadurch beginnen die benachbarten Atome heftig zu schwingen, und ihre Schwingungsenergie teilt sich rasch den weiter benachbarten Atomen mit, wobei die Energie pro Freiheitsgrad in dem Maße abnimmt, als mehr Atome an der hineingesteckten Energie beteiligt werden. Auf diese Weise dissipiert die ursprünglich an einer bestimmten Stelle hineingebrachte Energie und verliert sich in der allgemeinen Temperaturbewegung, wenn bei diesem Vorgang nicht gerade eine Stelle in Mitleidenschaft gezogen wird, die einer bestimmten Umlagerung fähig ist, und dazu nur der Aktivierungsenergie bedarf.

Eine bestimmte Umlagerung kann also im wesentlichen auf zwei Arten zustandekommen: entweder durch zufällige Anhäufung der Temperaturenergie, oder durch Dissipation der Anregungsenergie eines Elektrons.

3. Prüfung der Modellvorstellung.

Nach diesem qualitativen Überblick über die Umlagerungsreaktionen von Molekülen wollen wir nun sehen, wie weit wir die besprochenen Verhältnisse bei den Mutationen wiederfinden.

Wir hatten uns vorgestellt, daß die Gene bestimmte Moleküle seien, die sich im allgemeinen im Laufe der Entwicklung der Individuen und der Population nicht verändern. Diese *Stabilität* muß auf irgend eine Weise durch die Bedingungen, unter denen sich das Leben entwickelt, zustande gekommen sein, wobei sicher die natürliche Selektion als maßgebender Faktor für die Auswahl besonders stabiler Gebilde eine ausschlaggebende Rolle gespielt hat. Zugleich müssen wir erwarten, daß die Selektion die Stabilität nur soweit getrieben hat, daß Änderungen ausgeschlossen werden, die mit merklicher Häufigkeit auftreten. Dabei müssen solche Umlagerungen übrigbleiben, deren Frequenz klein ist gegenüber der Lebensdauer. Diese finden wir bei wilden Rassen als Mutationen. Die zugehörige Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. die Mutationsrate,

ist um einige Zehnerpotenzen kleiner als die der Entwicklung. *Dementsprechend muß der VAN T'HOFFsche Faktor merklich größer als der der Entwicklung sein* (vergl. Tab. 14), im Einklang mit dem Experiment (Tab. 8). Es ist besonders befriedigend, daß diese Abweichung des VAN T'HOFFschen Faktors von seinem üblichen Wert nach unserem Modell ohne jede Zusatzannahme erklärt wird.

Ein Gen einer wilden Rasse, das an einer Stelle eine Umlagerung erfahren hat, wird zuweilen weiterer Umlagerungen an derselben Stelle fähig sein. Deren Häufigkeit ist nicht durch die natürlichen Selektionsbedingungen nach oben begrenzt. Unter künstlich selektionierten Mutanten werden wir also zuweilen abnorm häufig mutierende Gene zu erwarten haben, im Einklang mit dem Experiment (S. 214). Nach unserem Modell brauchen also die häufig mutierenden Gene nicht etwas anderes zu sein als die stabilen der wilden Rasse, vielmehr ist ihr Auftreten dadurch ermöglicht, daß die künstlichen Selektionsbedingungen von den natürlichen verschieden sind.

Für die häufigen Mutationen haben wir eine Reaktionsgeschwindigkeit, die um einige Zehnerpotenzen größer ist, als die der gewöhnlichen. Ihre Reaktionsgeschwindigkeit ist schon vergleichbar mit der Entwicklung. Ihr VAN T'HOFFscher Faktor sollte deshalb nicht merklich von dem der Entwicklung verschieden sein, im Einklang mit dem Experiment (S. 214).

Nach unserer Annahme ist eine *bestimmte Mutation eine bestimmte Umlagerung in einem bestimmten Molekül*. Es muß also möglich sein, sie künstlich durch eine einzige kleine Ionisation oder Anregung zu erzeugen. Bestrahlen wir die lebende Substanz mit Röntgenstrahlen, wobei Ionisationen an beliebigen Stellen erzeugt werden, so muß die Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Mutation zu erzeugen, der Zahl der Ionisationen pro ccm, der Ionisationsdichte, proportional sein, und ausschließlich von dieser abhängen, im Einklang mit dem Experiment (Tab. 3, Abb. 6).

Eine Mutation, die spontan um mehrere Zehnerpotenzen häufiger auftritt als eine andere, hat nach unserem Modell eine Aktivierungsenergie, die sich von der anderen kaum unterscheidet. Bei Röntgenbestrahlung müssen deshalb beide mit gleicher Häufigkeit auftreten, im Einklang mit dem Experiment (Tab. 11 und S. 214—215).

Nach unserem Modell besteht eine Mutation in einer Umlagerung eines stabilen Atomverbandes, und zwar soll diese Umlagerung in einem *Elementarprozeß* erfolgen. Zu dieser letzteren Verschärfung zwingt uns die oft beobachtete Gleichartigkeit von Hin- und Rückmutation. Würden sich an den ersten Elementar-

prozeß noch weitere Sekundärprozesse anschließen, so wäre eine einfache Umkehrbarkeit nur sehr schwer zu verstehen. Es bleibt natürlich die Möglichkeit, daß es verschiedene Typen von Genmutationen gibt, solche die aus einem Elementarprozeß bestehen, und komplizierte. Wenn man einfach einen Analogieschluß zu den Erfahrungen der Photochemie machen dürfte, würde man den zweiten Fall sogar für den häufigeren halten, denn in der Photochemie gehört es zu den Ausnahmen, daß sich an den photochemischen Primärprozeß keine Sekundärreaktionen anschließen. Wir müssen aber bedenken, daß uns die Art und Weise, wie in der lebenden Zelle die chemischen Reaktionen gesteuert werden, so daß sie immer nur an ganz bestimmten und speziellen Stellen auftreten, noch ganz und gar unbekannt ist. Vergleiche mit der Kinetik der gewöhnlichen Photochemie können deshalb nur mit dem genannten Vorbehalt gemacht werden.

Über den *Mechanismus der Wirkung der Röntgenstrahlen* können wir deshalb sehr genaue Aussagen machen, weil wir über den Mechanismus der Absorption der Röntgenstrahlen genauestens Bescheid wissen. Der Abbau der Energie der Röntgenstrahlen geht schrittweise vor sich. Die Lichtquanten geben zunächst ihre Energie ganz oder zum großen Teil an ein schnelles Sekundärelektron. Das Sekundärelektron gibt seine Energie in vielen kleinen Portionen ab, durch Ionisation oder Anregung von Atomen (Abb. 10). Im Mittel verliert es pro Ionisation eine Energie von etwa 30 eV. Diese Energie ist zwar klein gegen die Gesamtenergie des Sekundärelektrons aber immer noch etwa 1000 mal größer als die Energie der Temperaturbewegung pro Freiheitsgrad, und etwa 20 mal größer als die für unseren Mutationsprozeß erforderliche Aktivierungsenergie. Dabei ist die Strecke, die das Sekundärelektron zwischen zwei Ionisationen durchläuft noch sehr groß verglichen mit Atomdimensionen, etwa zwischen 100 und 1000 Atomdurchmesser. Die einzelnen Ionisationen stellen deshalb völlig getrennte Akte dar. Sie können nur durch sehr komplizierte Zwischenprozesse eine kollektive Wirkung hervorbringen, wie das bei strahlenphysiologischen Wirkungen der Fall zu sein scheint. Im strikten Gegensatz zu diesen Erfahrungen der Strahlenphysiologie hat man, wie im zweiten Teil analysiert, in der Strahlengenetik gefunden, daß die mutationsauslösende Wirkung ausschließlich von der Dosis, d. h. der pro Volumeinheit absorbierten Energie abhängt. Diese fundamentale Tatsache läßt nur den Schluß zu, daß die Mutation durch eine einzige Ionisation oder Anregung ausgelöst wird, im Einklang mit unserem Modell (Tab. 3, Abb. 6 und S. 222).

An dieser Stelle ist ein Vergleich mit den Grundsätzen der Photochemie und der Röntgenchemie geboten. In der Photochemie wird nach Einsteins Äquivalenzgesetz die im Primärprozeß umgesetzte Menge durch die Zahl der absorbierten Lichtquanten bestimmt. In der Röntgenchemie, d. h. bei den durch Röntgenstrahlen erzeugten chemischen Vorgängen, wird die primär umgesetzte Stoffmenge nicht durch die Zahl der absorbierten Lichtquanten bestimmt, sondern durch die pro Volumeinheit absorbierte Energie, wie man experimentell in vielen einfachen Fällen bestätigt gefunden hat (GÜNTHER 1934). Das hat seinen einfachen Grund darin, daß nicht die Absorption eines Lichtquants einen chemischen Elementarprozeß zur Folge hat, sondern eine der nachfolgenden Ionisationen bzw. Anregungen, und deren Zahl ist proportional der absorbierten Energie, da die pro Ionisation aufgewendete Energie im Mittel sehr wenig schwankt.

In unserem Problem haben wir es überhaupt nicht mit einer umgesetzten Stoffmenge zu tun, sondern nur mit einem einzigen bestimmten Elementarprozeß, nämlich der Umlagerung des Atomverbandes. Die Umlagerung kann, wie vorher besprochen, als Folge einer Ionisation oder Anregung erfolgen; und zwar müssen wir erwarten, daß hierzu nicht eine ganz bestimmte Ionisation nötig ist, sondern daß jede der Nachbarschaft zugeführte Energiemenge bei der Dissipation die Aktivierung leisten kann. Die Ionisation darf nur nicht in so großer Entfernung von der fraglichen Stelle erfolgen, daß die Energie im Dissipationsprozeß schon unter dem Betrag von 1,5 Volt pro Freiheitsgrad (Aktivierungsenergie) degeneriert ist. Über diesen Dissipationsvorgang wissen wir im einzelnen sehr wenig. Wir können deshalb über den Absolutwert der Dosis, der zu einer mit 1 vergleichbaren Wahrscheinlichkeit der Erzeugung einer bestimmten Mutation erforderlich ist, keine bestimmte Aussage machen. Immerhin werden wir nach dem oben Gesagten erwarten, daß die fragliche Dosis, ausgedrückt als Zahl der Ionisationen pro Volumeinheit, um einen Faktor von der Größenordnung 10 oder 100 kleiner ist als die Zahl der Atome pro Volumeinheit.

Zum Vergleich mit dem Experiment betrachten wir einen der bei Röntgenbestrahlung mit am häufigsten aufgetretenen Mutationsschritte, nämlich die Mutationen von Normal zu eosin (Tab. 10; $W \rightarrow w^*$), die bei einer Dosis von 6000 r im Durchschnitt einmal unter ca. 7000 Gameten auftritt. Da die Mutationsrate proportional der Dosis ist, können wir errechnen, daß eine Dosis von $6000 \cdot 7000 = 42000000$ r diese Mutation mit einer mit 1 vergleich-

baren Wahrscheinlichkeit erzeugt. Andererseits erzeugt die Einheitsdosis (r) in ccm Normalluft ca. $2 \cdot 10^9$ Ionenpaare, im ccm Wasser oder organischer Substanz etwa das 1000fache, also ca. $2 \cdot 10^{12}$ Ionenpaare; $42 \cdot 10^6$ r — also ca. $1 \cdot 10^{20}$ Ionenpaare mit einer Energie von je 30 eV. Da ca. $1 \cdot 10^{23}$ Atome im ccm enthalten sind, wird in diesem Fall mindestens ein Tausendstel der Atome ionisiert. Die Tatsache, daß bei dieser Dosis die Reaktion mit einer mit 1 vergleichbaren Wahrscheinlichkeit auftritt, müssen wir so deuten, daß die Degeneration der Energie nicht mit maximaler Geschwindigkeit erfolgt. Hierfür ließen sich verschiedene Modellvorstellungen entwickeln, auf die wir in diesem qualitativen Überblick vorläufig verzichten.

4. Schlußbemerkungen.

Der Vergleich unseres Genmodells mit den experimentellen Resultaten der Mutationsforschung hat, wie im Vorstehenden gezeigt wurde, eine qualitative Übereinstimmung in mehrfacher Hinsicht ergeben. Die Auffassung der Genmutation als Elementarprozeß im Sinne der Quantentheorie, speziell als bestimmte Veränderung in einem komplizierten Atomverband kann damit als gesichert gelten. Sie erklärt sowohl die allgemeine Parallelität zwischen spontanen und strahleninduzierten Mutationsprozessen, als auch viele einzelne Züge derselben. In dem nachfolgenden Teil werden wir dieses Modell einer allgemeinen Diskussion über die Natur des Mutationsvorganges und der Genstruktur zugrunde legen.

Vierter Teil: Theorie der Genmutation und der Genstruktur.

N. W. Timoféeff-Ressovsky, K. G. Zimmer und M. Delbrück.

1. Diskussion über den Mutationsvorgang.

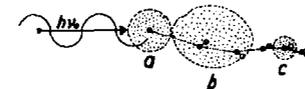
Auf Grund der vorstehend erörterten Versuche und Überlegungen kommen wir zu folgender Vorstellung vom Mutationsvorgang.

Die Mutation wird durch Zufuhr der Energie von außen oder durch Schwankung der Temperaturenergie, die unvermeidlich mit der statistisch-kinetischen Natur der Wärme verbunden ist, erzeugt, und besteht in einer Umlagerung der Atome in eine andere Gleichgewichtslage innerhalb eines Atomverbandes. Als Atomverband wird dabei eine Struktur definiert, in der bestimmte Atome in bestimmter Lage stabil angeordnet sind.

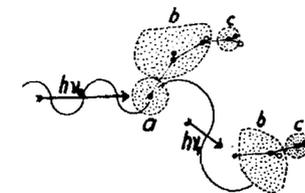
Durch zufällige Temperaturschwankungen werden die „spontanen“ Mutationen erzeugt; dabei ist die Wahrscheinlichkeit für das Überschreiten der Schwelle, nach der die Reaktion eintreten kann, von der Struktur des betr. Atomverbandes (betr. Allels) abhängig, worauf die Verschiedenheit der spontanen Raten verschiedener einzelner Gene beruht. Es wurde öfters versucht, die spontane Mutationsrate auf Einwirkung der „natürlichen“ ionisierenden Strahlung zurückzuführen; alle Berechnungen (EFROMSON 1931; MÜLLER and MOTT-SMITH 1930; TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1931 b) haben aber gezeigt, daß die Menge dieser Strahlung weitaus zu gering ist, um die spontane Mutationsrate zu erzeugen. Auf Grund der obenerwähnten Überlegungen wird ein Zurückgreifen auf natürliche Strahlung oder sonstige mutationsauslösende Quellen überflüssig.

In den strahlen genetischen Versuchen wird eine zusätzliche Energie durch die Strahlenquanten hinzugebracht. Dabei zeigt

1. Photoelektron.



2. Comptonelektron.



die Analyse der Versuchsergebnisse nach Bestrahlung mit verschiedenen Dosen, verschiedenen Wellenlängen und verschiedener zeitlicher Verteilung der Dosen, im Einklang mit den Forderungen der Modellvorstellung, daß als mutationsauslösender „Treffer“ eine Ionisation oder eine Atomanregung anzusehen ist. Auf Abb. 10 ist eine schematische Darstellung der Sekundär- und Tertiärprozesse, die sich an die Absorption eines Röntgenstrahls anschließen, gegeben, wobei die Ionisation oder Elektronenanregung einen Tertiärprozeß darstellt.

Die Vorstellung, daß die Mutation ein individueller Elementarprozeß im Sinne der Quantentheorie ist, ist also geeignet, sowohl den spontanen, wie den strahleninduzierten Mutationsprozeß zu erklären.

Im einzelnen können wir erwarten, daß die weitere Analyse des strahleninduzierten Mutationsprozesses nahe Beziehungen zur

Abb. 10. Schema der Sekundär- und Tertiärvorgänge im Anschluß an den Durchgang eines Röntgen- oder Gammastrahls. a. Absorption des Strahlenquants; b. Durchgang und Absorption des Sekundärelektrons; c. Absorption des Tertiärelektrons = Ionisationseinheit. Weiße Kreise = Ionisation, durchstrichene = Anregung.

Vierter Teil: Theorie der Genmutation und der Genstruktur.

N. W. Timoféeff-Ressovsky, K. G. Zimmer und M. Delbrück.

1. Diskussion über den Mutationsvorgang.

Auf Grund der vorstehend erörterten Versuche und Überlegungen kommen wir zu folgender Vorstellung vom Mutationsvorgang.

Die Mutation wird durch Zufuhr der Energie von außen oder durch Schwankung der Temperaturenergie, die unvermeidlich mit der statistisch-kinetischen Natur der Wärme verbunden ist, erzeugt, und besteht in einer Umlagerung der Atome in eine andere Gleichgewichtslage innerhalb eines Atomverbandes. Als Atomverband wird dabei eine Struktur definiert, in der bestimmte Atome in bestimmter Lage stabil angeordnet sind.

Photochemie ergeben wird. In beiden Fällen besteht ja der Primärprozeß in der Anregung bzw. Ionisation eines Atoms. Die Benutzung monochromatischer ultravioletter Strahlung, die in der Photochemie der Anwendung auf homogene chemische Systeme mit wohldefiniertem Absorptionsspektrum besonders angepaßt ist, dürfte auch im Mutationsversuch geeignet sein bestimmte Gruppen von Mutationen auszusondern, die nur durch Absorption der betr. Wellenlänge ausgelöst werden können. Man kann sich dabei leicht durch eine Überschlagsrechnung überzeugen, daß die bei Elektronenübergängen üblichen Übergangswahrscheinlichkeiten groß genug sind, um eine meßbare Ausbeute an Mutationen bei Verwendung der üblichen Lichtquellen erwarten zu können.

Aus der Photochemie wissen wir, daß sich an den Primärprozeß der Absorption sehr verschiedene Arten von Sekundärreaktionen anschließen können. Der Primärprozeß kann eine einfache Umlagerung zur Folge haben (z. B. Umwandlung von Malein- in Fumarsäure und umgekehrt). Die Absorption kann aber auch zu einer Dissoziation einer bestimmten Bindung führen, wodurch ein Radikal oder ein reaktionsfähiges Atom freigesetzt wird. An die Stelle dieses Atoms oder Radikals kann dabei eine neue Atomgruppe aus der Umgebung treten, wodurch das Molekül im ganzen vergrößert oder verkleinert sein kann. Eine photochemische Reaktion, an die sich komplizierte Sekundärreaktionen anschließen, ist dann im allgemeinen nicht photochemisch umkehrbar. Entsprechend müssen wir erwarten, daß auch Mutationstypen im Bestrahlungsexperiment auftreten, die sich nicht durch Bestrahlung umkehren lassen.

In den vorangegangenen Teilen haben wir bisher nicht Bezug genommen auf die *Temperaturexperimente*, die sich auf Temperaturen außerhalb des normalen physiologischen Bereichs der *Drosophila* beziehen, die sog. Temperaturschocks. Die sich z. T. noch widersprechenden Resultate dieser Versuchsreihen zeigen ein andersartiges Verhalten der Mutationsrate, als das im normalen physiologischen Temperaturgebiet gefundene. Bei der Deutung dieser Phänomene muß man jedoch das im Anfang des ersten Teils (S. 194) gesagte beachten, daß man nämlich nicht sicher sein kann, ob hier eine direkte Beeinflussung der Mutationsrate durch die Temperatur vorliegt, oder ob sie auf Umwegen, z. B. durch energieliefernde Abwehrreaktionen des Organismus erfolgt. In dieser Vermutung wird man dadurch bestärkt, daß auch Kälteversuche eine Vergrößerung der Mutationsrate ergaben. (GOTTSCHÉWSKI 1934).

Wir berühren in diesem Zusammenhange, wie am Anfang des dritten Teils erwähnt wurde (S. 226), garnicht die Fragen der Reproduktion der Gene. Die meisten Mutationen, und alle Versuche, die unseren Überlegungen zugrundegelegt wurden, sind von

den Stadien, in denen die Teilung oder Reproduktion der Gene vorsichgeht, unabhängig. Es ist aber nicht ausgeschlossen, wie M. DEMEREC darauf schon hingewiesen hat (1932a), daß manche Mutationen, vor allem bei den „mutablen“ Allelen, an den Reproduktionsvorgang des Gens gebunden sein könnten, indem sie Ausnahmen aus der Grundeigenschaft der Gene sich identisch zu verdoppeln, oder sozusagen „Mißgeburten“ des Gens, bilden.

2. Theorie der Genstruktur.

Die vorhin entwickelten Vorstellungen beziehen sich unmittelbar auf den Mutationsvorgang, da ihnen die Ergebnisse der Mutationsforschung zugrundegelegt wurden. Sie enthalten aber eigentlich schon unsere Vorstellung auch von der Genstruktur.

Die Mutation besteht in einer Umlagerung, oder auch Dissoziation einer Bindung, innerhalb eines (früher definierten) Atomverbandes. Es liegt nahe, das Gen sich als diesen Atomverband vorzustellen. Danach würde also die physikalisch-chemische Einheit (Atomverband), innerhalb deren der Mutationsvorgang ablaufen kann, gleichzeitig die Struktur des ganzen Gens darstellen. Diese Vorstellung ergibt sich ganz zwanglos aus allem, was vorhin an Tatsachen und Überlegungen gebracht wurde und erfüllt die genetischen Forderungen, sich das Gen als eine normalerweise weiter nicht einteilbare und in ihrem Benehmen weitgehend autonome Einheit zu denken.

Dagegen könnte allerdings folgender Einwand gemacht werden: Die Mutation bedeutet zwar eine Änderung eines Atomverbandes; das Gen könnte man sich aber trotzdem als eine bestimmte Quantität von Stoff, als Stoffstückchen, bestehend aus mehreren gleichen Atomverbänden denken. Eine Mutation würde dann eine Änderung (oder Zerfall) eines Atomverbandes, eine andere Mutation eine Änderung von zwei Atomverbänden, u. s. w. bedeuten. Gegen eine solche Vorstellung spricht aber folgendes: Falls das Gen aus mehreren gleichen Einheiten besteht, so müssen verschiedene Hilfsypothesen gebildet und Zusatzannahmen gemacht

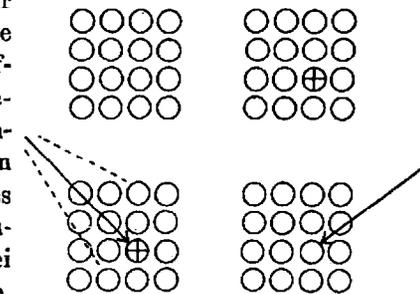


Abb. 11. Schema der „Hin- und Rückmutation“ bei Annahme, daß ein Gen aus mehreren gleichen Molekülen besteht. Die Wahrscheinlichkeit der „Rückmutation“ ist um die Zahl der das Gen bildenden Moleküle geringer, als die Wahrscheinlichkeit der „Hinmutation“.

werden, um den oben erwähnten genetischen Forderungen an die Genvorstellung (Gen als Einheit) zu genügen. Außerdem entstehen Schwierigkeiten für die Erklärung von Rückmutationen: eine „Hinmutation“ wäre Folgeder Absorption eines Treffers durch einen beliebigen von den Atomverbänden, die das Gen bilden; um eine Rückmutation zu erzeugen, muß aber nicht ein beliebiger, sondern ein ganz bestimmter (der vorher veränderte) Atomverband getroffen werden, was desto unwahrscheinlicher ist, je mehr Einheiten man im Gen annimmt. Dieses ist schematisch auf Abb. 11 dargestellt. Da wir aber bei einzelnen Allelenpaaren auch gleiche Wahrscheinlichkeit des Hin- und Rückmutierens finden (Tab. 10), so kann diese eben erwähnte Vorstellung, ohne Zusatzannahmen, den Tatsachen nicht gerecht werden. Schließlich spricht gegen eine solche Annahme auch eine allgemeine Überlegung: im Laufe der Zeit müßte durch wiederholtes Mutieren ein ursprünglich homogenes (aus gleichen Molekülen bestehendes) Stoffstückchen heterogen werden, falls man nicht Hilfshypothesen über irgendwelche automatischen Regulierungsvorgänge aufstellt; wir würden also wieder zu einer Auffassung kommen, die unserer im Prinzip ähnlich ist, und das Gen sich als eine in den einzelnen Teilen verschiedene, oder auch eine gewisse Periodizität zeigende, Struktureinheit oder Atomverband vorstellt.

Somit stellen wir uns das Gen als einen Atomverband vor, innerhalb dessen die Mutation, als Atomumlagerung oder Bindungsdissoziation (ausgelöst durch Schwankung der Temperaturenergie oder durch Energiezufuhr von außen) ablaufen kann, und der in seinen Wirkungen und den Beziehungen zu anderen Genen weitgehend autonom ist. Es hat vorläufig keinen Sinn, diese Vorstellung weiter zu konkretisieren. Wir lassen auch zunächst die Frage offen, ob die einzelnen Gene getrennte, einzelne Atomverbände sind, oder weitgehend autonome Teile einer größeren Struktureinheit bilden. Ob also ein Chromosom eine perlenschnurartig angeordnete Reihe getrennter Gene enthält, oder physikalisch-chemisch ein Kontinuum bildet (KOLTZOFF 1928). Diese Frage, ebenso wie das Problem der identischen Genverdoppelung vor der Zellteilung, soll einer späteren, nach Gewinnung eines geeigneten Versuchsmaterials zu erfolgender Analyse vorbehalten bleiben.

3. Konsequenzen.

Aus den vorhin entwickelten Überlegungen ergeben sich sowohl praktische Fragestellungen für die weiteren Mutationsversuche, als auch Konsequenzen für einige allgemeinere genetische und biologische Vorstellungen.

Die für die Definition des „Treffers“ wichtigen strahlengenetischen Versuche über Beziehungen der Mutationsrate zur Bestrahlungsdosis, Wellenlänge und zeitlichen Verteilung der Dosis können im wesentlichen als abgeschlossen gelten; besonders, da die von verschiedenen Autoren unabhängig durchgeführten Versuchsserien sehr gut übereinstimmende Ergebnisse geliefert haben. Die röntgen- und radiuminduzierte Mutationsrate von *Drosophila* kann weiterhin, eventuell, als bekannte und wohldefinierte Reaktion in gewissen strahlenbiologischen und vielleicht auch strahlenphysikalischen Versuchen benutzt werden.

Viel Interessantes kann, wie vorhin schon erwähnt wurde (S. 236), von der Wirkung monochromatischen ultravioletten Lichtes erwartet werden. Auf diesem Wege müßte es gelingen, bestimmte Gruppen von Mutationen isoliert zu erzeugen.

Es ist noch sehr wenig Exaktes über die Mutabilität einzelner Gene bekannt. Man müßte eine Reihe einzelner Gene in ausgedehnten strahlengenetischen Versuchen auf die Beziehung ihrer Mutationsrate zur Dosis und Art der Bestrahlung prüfen. Auf diesem Wege könnten Ergebnisse gewonnen werden, die die von uns entwickelten Vorstellungen abändern oder bekräftigen und vertiefen. Vor allem muß geprüft werden, wie sich im Bestrahlungsversuch Gene mit hohen und solche mit geringen spontanen Mutationsraten verhalten, und ob sie der auf Seite 231 aufgestellten Forderung, nach der die Unterschiede der spontanen Mutationsrate im Röntgenbestrahlungsversuch ausgeglichen werden, folgen. Das bisher bekannt gewordene diesbezügliche Material ist noch sehr mager (S. 214, Tab. 11).

An größerem Material muß auch entschieden werden, ob, wie die Modellvorstellung es verlangt, nach Röntgenbestrahlung einige Mutationen auftreten, die spontan praktisch nie vorkommen.

Für einzelne Gene muß an großem Material der VAN T'HOPFSche Faktor festgestellt werden, wobei man die auf S. 230—231 aufgestellte aus Tab. 14 sich ergebende Folgerung prüfen kann, nach der der VAN T'HOPFSche Faktor bei Genen mit einer hohen spontanen Mutationsrate, kleiner als bei Genen mit einer niedrigen Rate sein soll.

Wichtig wäre der Versuch, durch Variieren der chemischen Umgebung der Gene die strahleninduzierte Mutabilität zu beeinflussen. Auf diesem Wege könnte man vielleicht entscheiden, ob und welche Art von Sekundärreaktionen sich an den Primärprozeß der Anregung anschließen können. Wünschenswert wäre überhaupt eine exaktere Prüfung der Frage der Unabhängigkeit der strahlen-

induzierten Mutationsrate vom physiologischen Zustand des bestrahlten Gewebes; das bisher vorhandene Material (S. 200—201) ist noch sehr dürftig.

Schließlich wäre es sehr instruktiv, die Ergebnisse der Strahlen-genetik mit speziellen photochemischen Versuchen, die unserer Modellvorstellung möglichst nahe angepaßt, und an bekanntem Material und unter bestimmten Bedingungen durchgeführt werden sollten, zu vergleichen.

Was nun die allgemeinen Konsequenzen aus den hier entwickelten Vorstellungen betrifft, so können sie folgendermaßen kurz zusammengefaßt werden.

Nach der Vorstellung vieler Biologen ist das Genom ein chemisch-physikalisch hoch kompliziertes Gebilde, bestehend aus einer Reihe spezifischer chemischer Substanzstückchen — den einzelnen Genen. Es wird auch versucht, die einzelnen, durch Mutationen erblich modifizierbaren ontogenetischen Entwicklungsabläufe gedanklich bis in die einzelnen Gene zurückzuprojezieren. Die Gene werden dabei als unmittelbare „Startpunkte“ der Reaktionsketten, aus denen die Entwicklungsvorgänge bestehen, gedacht. Diese Vorstellung zwingt nun einerseits dazu, eine hohe Komplikation des Baues und der Funktionen der Gene anzunehmen, und das Genproblem vom Standpunkte der Bedürfnisse der Entwicklungsphysiologie zu behandeln. Andererseits führt sie zu einer bewußten oder unbewußten Kritik der Zelltheorie: Die als Lebens-einheit sich bisher so glänzend bewährende Zelle wird in „letzte Lebens-einheiten“, die Gene aufgelöst.

Unsere Vorstellungen über das Gen widersprechen den eben geschilderten. Die Gene sind physikalisch-chemische Einheiten; vielleicht bildet sogar das ganze Chromosom (selbstverständlich der genhaltige Teil) eine solche Einheit, einen großen Atomverband, mit vielen einzelnen, weitgehend autonomen Untergruppen. Solche Gene sind wohl nicht im Stande direkt die morphogenetischen Substanzen zu bilden; sie sind auch kaum als „Startpunkte“ der Entwicklungsabläufe zu denken. Dennoch kann ein solches Genom als Grundlage der erblich bedingten spezifischen Formbildung gedacht werden, indem es das konstante, Form und Funktion bestimmende Gerüst der Zelle bildet (KOLTZOFF 1928). Änderungen seiner einzelnen Teile (Genmutationen), würden in spezifischer Weise die Gesamtfunktion der Zelle und damit auch einzelne Entwicklungsprozesse beeinflussen. Man braucht dabei die Zelle nicht in Gene aufzulösen, und die „Startpunkte“ der Entwicklungsabläufe werden nicht an die einzelnen Gene, sondern an die Zellfunktionen, oder

sogar interzellulären Vorgänge (die alle letzten Endes vom Genom kontrolliert werden), angesetzt.

Das sind zunächst Spekulationen, die noch auf wenig festem Boden beruhen. Die eine oder die andere allgemeine Vorstellung kann aber konkrete Fragestellungen beeinflussen. Und wir glauben, daß es auch für die Nachbargebiete zweckmäßig wäre, mit Genvorstellungen zu arbeiten, die auf dem adäquaten, wie anfangs schon betont wurde, allein entscheidenden Material der Mutationsforschung aufgebaut werden.

Schriftenverzeichnis.

- ALEXANDER, J. and BRIDGES, C. B. 1928. Some physico-chemical aspects of life, mutation and evolution. Coll. Chem. (N. Y.) 2. — ALTENBURG, E. 1928. The limit of radiation frequency effective in producing mutations. Amer. Nat. 62. — 1930. The effect of ultra-violet radiation on mutation. Anat. Rec. 47. — 1933. The production of mutations by ultra-violet light. Science 78. — 1934. The artificial production of mutations by ultra-violet light. Amer. Nat. 68. — BELGOVSEKIJ, M. 1934. Effect of hybridization on the mutability of the white gene in *Drosophila simulans*. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — BERG, R. L. 1934. The relative mutation frequencies in *Drosophila* chromosomes. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — BLAU, M. u. ALTENBURGER, K. 1922. Über einige Wirkungen von Strahlen. II. Z. Physik 12. — BONHOEFFER, K. F. u. HARTECK, P. 1933. Grundlagen der Photochemie. Dresden. — CRONHEIM, G. u. GÜNTHER, P. 1930. Die Energieausbeute bei der Zersetzung von Chloroform durch Röntgenstrahlen u. der Mechanismus dieser und ähnlicher Reaktionen. Z. phys. Chem. 9. — CRONHEIM, G., GÖTZKY, S. u. GÜNTHER, P. 1931. Der Zerfall des Benzophenondiazids unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Z. phys. Chem. Bodenstein-Festband. — CROWTHER, J. A. 1926-27. The Action of X-rays on *Colpidium colpoda*. Proc. Roy. Soc. Ser. B. 100. — DEMEREC, M. 1928. The behavior of mutable genes. Verh. 5 Int. Kongr. Vererb. 1. — 1929 a. Mutable genes in *Drosophila virilis*. Proc. Int. Congr. Plant Sci. 1. — 1929 b. Changes in the rate of mutability of the mutable miniature gene of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 15. — 1929 c. Genetic factors stimulating mutability of the miniature-gamma wing-character of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 15. — 1932 a. Effect of temperature on the rate of change of the unstable miniature -3 - gamma gene of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 18. — 1932 b. Rate of instability of miniature -3 - gamma gene of *Drosophila virilis* in the males, in the homozygous and in the heterozygous females. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 18. — 1933 a. What is a gene? Journ. Hered. 24. — 1933 b. The effect of X-ray dosage on sterility and number of lethals in *Drosophila melanogaster*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 19. — 1934. Effect of X-rays on the rate of change in the unstable miniature -3 - gene of *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 20. — DESSAUER, F. 1922. Über einige Wirkungen von Strahlen I. Z. Physik 12. — DUBINITIN, N. P. 1929. Allelomorphentreppe bei *Drosophila melanogaster*. Biol. Zentralbl. 49. — 1932 a. Stepp-allelomorphism

in *Drosophila melanogaster*. Journ. Genet. 25. — 1932 b. Step-allelomorphism and the theory of centres of the gene achaete - scute. Journ. Genet. 26. — FERROIMSON, W. P. 1931. Die transmutierende Wirkung der X-Strahlen und das Problem der genetischen Evolution. Biol. Zentrbl. 51. — EGGERT, J. 1929. Lehrbuch der physikalischen Chemie. Leipzig. — FRIEDRICH, W. u. ZIMMER, K. 1934. Probleme der Dosismessung in der Praxis. Strahlentherap. 51. — GLOCKER, R. 1932. Quantenphysik der biologischen Röntgenstrahlenwirkung. Z. Physik 77. — GLOCKER, R. u. REUSS, A. 1933. Über die Wirkungen von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte. V. Strahlentherap. 47. — GOLDSCHMIDT, R. 1928. The gene. Quart. Rev. Biol. 3. — GOTTSCHESKI, G. 1934. Untersuchungen an *Drosophila melanogaster* über die Umstimmbarkeit des Phänotypus und Genotypus durch Temperatureinflüsse. Z. Ind. Abst. Vererb. 67. — GOWEN, J. W. and GAY, E. H. 1933. Gene number, kind and size in *Drosophila*. Genetics 18. — GRIFFITH, H. D. and ZIMMER, K. G. 1935. The time-intensity factor in relation to the genetic effects of radiation. Brit. Journ. Radiol. 8. — GRÜNEBERG, H. 1931. Über die zeitliche Begrenzung genetischer Röntgenwirkungen bei *Drosophila melanogaster*. Biol. Zentrbl. 51. — GÜNTHER, P. 1934. Reaktionsanregung durch Röntgenstrahlen und durch Ionen. Erg. d. techn. Röntgenkunde 4. — HANSON, F. B. 1928. The effect of X-rays in producing return gene mutations. Science 67. — HANSON, F. B. and HEYS, F. 1929. An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in *Drosophila*. Amer. Nat. 63. — 1932. Radium and lethal mutations in *Drosophila*. Amer. Nat. 66. — HANSON, F. B., HEYS, F. and STANTON, E. 1931. The effect of increasing X-ray voltages on the production of lethal mutations in *Drosophila*. Amer. Nat. 65. — HARRIS, B. B. 1929. The effects of aging of X-rayed males upon mutation frequency in *Drosophila*. Journ. Hered. 20. — HOLWECK, F. et LACASSAGNE, A. 1934. Le problème des quanta en radiobiologie. 4. Intern. Radiologenkongr. 2. — JOHNSTON, O. and WINCHESTER, A. M. 1934. Studies on reverse mutations in *Drosophila melanogaster*. Amer. Nat. 68. — KOLTZOFF, N. K. Physikalisch-chemische Grundlage der Morphologie. Biol. Zentrbl. 48. — 1930. Über experimentelle Mutationsauslösung. Žurn. Eksper. Biol. 6 (russ.) — MAYENORD, W. V. The physical basis of the biological effects of high voltage radiations. Proc. Roy. Soc., Ser. A 146. — MEDVEDEV, N. N. 1933. The production of mutations in *Drosophila melanogaster* by the combined influence of X-rays and salts of heavy metals. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — MOORE, W. G. 1934. A comparison of the frequency of visible mutations produced by X-ray treatment in different developmental stages in *Drosophila*. Genetics 19. — MORGAN, T. H. 1926. The theory of the gene. New-Haven. — MORGAN, T. H., BRIDGES, C. B., STURTEVANT, A. H. 1925. The genetics of *Drosophila*. Bibliogr. Genet. 2. — MULLER, H. J. 1920. Further changes in the white-eye series of *Drosophila* and their bearing on the manner of occurrence of mutations. J. Exp. Zool. 31. — 1922. Variation due to change in the individual gene. Amer. Nat. 56. — 1923. Mutation. Eugen., Genet. and the Fam. 1. — 1927 a. Quantitative methods in genetic research. Amer. Nat. 61. — 1927 b. Artificial transmutation of the gene. Science (N. Y.) 66. — 1928 a. The measurement of gene mutation rate in *Drosophila*. Genetics 13. — 1928 b. The problem of genic modification. Verh. 5. Intern. Kongr. Vererb. 1. — 1928 c. The production of mutations by X-rays. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 14. — 1929 a. The gene as the basis of life. Proc. Int. Congr. Plant. Sci. 1. — 1929 b. The method of evolution. Sci. Monthly 29.

— 1930 a. Radiation and Genetics. Amer. Nat. 64. — 1930 b. Types of visible variations produced by X-rays in *Drosophila*. Journ. Genet. 22. — 1932 a. Further studies on the nature and causes of gene mutations. Proc. 6. Int. Congr. Genet. 1. — 1932 b. Heribert Nilsson's evidence against the artificial production of mutations. Hereditas 16. — 1934. The effects of Roentgen rays upon the hereditary material. The science of radiology, Springfield. — 1934. Radiation genetics. 4. Intern. Radiologenkongr. 2. — MULLER, H. J. and ALTENBURG, E. 1919. The rate of change of hereditary factors in *Drosophila*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 17. — 1930. The frequency of translocations produced by X-rays in *Drosophila*. Genetics 15. — MULLER, H. J. and MOTT-SMITH, L. M. 1930. Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of natural mutations. Proc. Nat. Acad. Sci. (U. S. A.) 16. — MULLER, H. J. and SETTLES, F. 1927. The non-functioning of the genes in spermatozoa. Z. Ind. Abst. Vererb. 43. — NEUHÄUS, M. 1934 a. The mutability of the locus of bobbed in *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. 3 (russ.). — 1934 b. The effect of X-rays on the mutational process in mature and immature sex cells of males of *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. 3 (russ.) — NOETHLING, W. und STUBBE, H. 1934. Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei *Antirrhinum majus* V. Z. Ind. Abst. Vererb. 67. — OLIVER, C. P. 1930. The effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutation. Science 71. — 1932. An analysis of the effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutations. Z. Ind. Abst. Vererb. 61. — PATTERSON, J. T. 1929. X-rays and somatic mutations. Journ. Hered. 20. — 1931. Continuous versus interrupted irradiation and the rate of mutation in *Drosophila*. Biol. Bull. 61. — 1932. Lethal mutations and deficiencies produced in the X-chromosome of *Drosophila* by X-radiation. Amer. Nat. 66. — PATTERSON, J. T. and MULLER, H. J. 1930. Are progressive mutations produced by X-rays. Genetics 15. — PATTERSON, J. T., STONE, W., BEDICHEK, S. and SUCHE, M. 1934. The production of translocations in *Drosophila*. Amer. Nat. 68. — PICKHAN, A. 1934. Vergleich der mutationsauslösenden Wirkung von gleichen Dosen Röntgen- und Gammastrahlen. 4. Intern. Radiologenkongr. 2. — PROMPTOV, A. N. 1932. The effect of short ultra-violet rays on the appearance of hereditary variations in *Drosophila melanogaster*. Journ. Genet. 26. — RAJEWSKY, B. 1930. Physikalische Darstellung des Schädigungsvorgangs und ihre experimentelle Prüfung. 10 Jahre Forsch. a. d. physik.-med. Grenzgeb., Leipzig. — 1934. Theorie der Strahlenwirkung und ihre Bedeutung für die Strahlentherapie. Frankf. Wissensch. Woche 2 Leipzig. — RUSSE, O. 1931. Die physikalischen Grundlagen der Photochemie. Erg. med. Strahlenf. 5. — SCHAPIRO, N. J. 1931. Einfluß des Alters der Geschlechtszellen auf die Entstehung von Translokationen bei *Drosophila melanogaster*. Žurn. Eksper. Biol. 7 (russ.) — SCHAPIRO, N. u. NEUHÄUS, M. 1933. Versuch einer vergleichenden Analyse des Mutationsprozesses bei Männchen und Weibchen von *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. 2 (russ.) — SCHAPIRO, N. and SEREBROVSKAJA, R. 1934. Relative mutability of the X- and second chromosomes of *Drosophila melanogaster*. C. R. Acad. Sci. URSS (russ.) — SCHECHTMANN, J. 1930. Der Mutationseffekt und die quantitative Gesetzmäßigkeit der Röntgenstrahlenwirkung. Žurn. Eksper. Biol. 6 (russ.) — SCHREIBER, H. 1934. Der photobiologische Wirkungsmechanismus der Röntgenstrahlen. Die Naturwiss. 22. — SEREBROVSKY, A. S. 1929. A general scheme for the origin of mutations. Amer. Nat. 63. — SEREBROVSKY, A. S. und Mitarbeiter. 1928. Erzeugung von

Mutationen durch Röntgenbestrahlung bei *Drosophila melanogaster*. Žurn. Eksp. Biol. 4 (russ.) — SIDOROV, B. N. 1931. Zur Frage über die Wirkung der X-Strahlen auf den Mutationsprozeß in unreifen Geschlechtszellen der Männchen von *Drosophila melanogaster*. Žurn. Eksp. Biol. 7 (russ.) — 1934. Einfluß der X-Strahlen auf die Mutationsrate verschiedener Gene im X-Chromosom von *Drosophila melanogaster*. Biol. Žurn. 3 (russ.) — STADLER, L. J. 1930. Some genetic effects of X-rays in plants. Journ. Hered. 21. — 1932. On the genetic nature of induced mutations in plants. Proc. 6. Int. Congr. Genet. 1. — STUBBE, H. 1930—1933. Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei *Antirrhinum majus*. I—IV. Z. Ind. Abst. Vererb. 56, 60, 64. — 1933. Labile Gene. Bibliogr. Genet. 10. — 1934. Probleme der Mutationsforschung. Frankf. Wissensch. Woche 1. — STURTEVANT, A. H. 1925. The effect of unequal crossing over at the Bar locus in *Drosophila*. Genetics 10. — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, H. A. 1930. Röntgenbestrahlungsversuche mit *Drosophila funebris*. Die Naturwiss. 18. — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W. 1925. A reverse genovariation in *Drosophila funebris*. Žurn. Eksp. Biol. 1 (russ.); Genetics 12. (1927)—1928. Eine somatische Rückgenovariation bei *Drosophila melanogaster*. Arch. Entwmech. 113. — 1929 a. The effect of X-rays in producing somatic genovariations in *Drosophila melanogaster*. Amer. Nat. 63. — 1929 b. Der Stand der Erzeugung von Genovariationen durch Röntgenbestrahlung. Journ. Psych. Neurol. 39. — 1929 c. Rückgenovariationen und die Genovariabilität in verschiedenen Richtungen. I. Somatische Genovariationen der Gene W, w^e und w bei *Drosophila melanogaster* unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung. Arch. Entwmech. 115. — 1930 a. Reverse genovariations and the genovariability in different directions. II. The production of reverse genovariations in *Drosophila melanogaster* by X-ray treatment. Žurn. Eksp. Biol. 6 (russ.); Journ. Hered. 22, (1931). — 1930 b. Das Genovariieren in verschiedenen Richtungen bei *Drosophila melanogaster* unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung. Die Naturwiss. 18. — 1930 c. Does X-ray treatment produce a genetic aftereffect? Žurn. Eksp. Biol. 6 (russ.); Journ. Hered. 22, (1931). — 1930 d. Zur Frage über das Funktionieren der Gene in den Keimzellen. Žurn. Eksp. Biol. 6 (russ.) — 1931 a. Einige Versuche an *Drosophila melanogaster* über die Art der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Mutationsprozeß. Arch. Entwmech. 124. — 1931 b. Die bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik. Erg. med. Strahlenf. 5. — 1932 a. Verschiedenheit der „normalen“ Allele der white-Serie aus zwei geographisch getrennten Populationen von *Drosophila melanogaster*. Biol. Zentrbl. 52. — 1932 b. Mutations of the gene in different directions. Proc. 6. Int. Congr. Genet. 1. — 1933 a. Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. III. Röntgenmutationen in entgegengesetzten Richtungen am forked-Locus von *Drosophila melanogaster*. Z. Ind. Abst. Vererb. 64. — 1933 b. Rückgenmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. IV. Röntgenmutationen in verschiedenen Richtungen am white-Locus von *Drosophila melanogaster*. Z. Ind. Abst. Vererb. 65. — 1933 c. Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. V. Gibt es ein wiederholtes Auftreten identischer Allele innerhalb der white-Allelreihe von *Drosophila melanogaster*? Z. Ind. Abst. Vererb. 66. — 1934 a. Einige Versuche an *Drosophila melanogaster* über die Beziehungen zwischen Dosis und Art der Röntgenbestrahlung und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. Strahlentherapie 49. — 1934 b. Beziehungen zwischen der Mutationsrate und der Dosis und Art der Bestrahlung. 4. Int. Radiologenkongr. 2. — 1934 c. The experimental production of mutations. Biol.

Reviews 9. — 1934. Über den Einfluß des genotypischen Milieus und der Außenbedingungen auf die Realisation des Genotyps. N. G. d. W. B. N. F., Bd. 1, Nr. 6 — 1934 d. Auslösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei *Drosophila melanogaster*. Strahlentherapie 51. — 1935. Auslösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei *Drosophila melanogaster*. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Biol. N. F. Bd. 1, Nr. 11. — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W. u. ZIMMER, K. G. 1935. Strahlengenetische Zeitfaktorversuche an *Drosophila melanogaster*. Strahlentherapie, 53. — WYCKOFF, R. W. G. 1930 a. The killing of certain bacteria by X-rays. Journ. Exper. Med. 52. — 1930 b. The killing of colon bacilli by X-rays of different wave-lengths. Journ. Exper. Med. 52. — ZELENY, Chr. 1921. The direction and frequency of mutations in the Bar-eye series of multiple allelomorphs in *Drosophila*. J. Exp. Zool. 34. — ZIMMER, K. G. 1934. Ein Beitrag zur Frage nach der Beziehung zwischen Röntgenstrahlendosis und dadurch ausgelöster Mutationsrate. Strahlentherapie 51.